

Attorney's Docket No. 029430-360

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Patent Application of

Tsuneji SUZUKI et al

Application No.: 08/935,087

Filed: September 26, 1997

For: CELL DIFFERENTIATION  
INDUCER

Filed: September 26, 1997

For: CELL DIFFERENTIATION  
INDUCER

Group Art Unit: 1612

**Examiner: Rita Desai**

RECEIVED

JUL 16 1999

TECH CENTER 1600/2900

## **CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY**

### **CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY**

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Washington, D.C. 20231

Sir:

**RECEIVED**

JUL 2 3 1999

**Publishing Division**

The benefit of the filing date of the following prior foreign application in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed:

Japanese Patent Application No. 258863

Filed: September 30, 1996.

In support of this claim, enclosed is a certified copy of said prior foreign application. Said prior foreign application was referred to in the oath or declaration. Acknowledgment of receipt of this certified copy is requested.

Respectfully submitted,

**BURNS, DOANE, SWECKER & MATHIS, L.L.P.**

Date: July 15, 1999

By:

Robin L. Teskin  
Registration No. 35,030

P.O. Box 1404  
Alexandria, VA 22313-1404  
(703) 836-6620

Alexandria, VA 22313-1404

(703) 836-6620

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

RECEIVED

JUL 16 1999

TECH CENTER 1600/2000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1996年 9月30日

出 願 番 号  
Application Number:

平成 8年特許願第258863号

出 願 人  
Applicant(s):

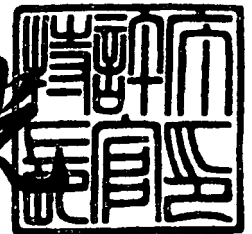
三井東圧化学株式会社



1997年 9月26日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

荒井寿光



出証番号 出証特平09-3076362

【書類名】 特許願

【整理番号】 31960065

【提出日】 平成 8年 9月30日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C233/80  
A61K 31/165 ADU

【発明の名称】 新規ベンズアミド誘導体

【請求項の数】 6

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社  
内

【氏名】 鈴木 常司

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社  
内

【氏名】 安藤 知行

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社  
内

【氏名】 土屋 克敏

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷1900番地1 三井東圧化学株式会  
社内

【氏名】 中西 理

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷1900番地1 三井東圧化学株式会  
社内

【氏名】 齋藤 明子

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷1900番地1 三井東圧化学株式会  
社内

【氏名】 山下 俊

【特許出願人】

【識別番号】 000003126

【氏名又は名称】 三井東圧化学株式会社

【代表者】 佐藤 彰夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010021

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 不要

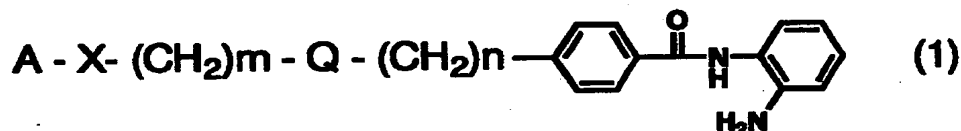
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規ベンズアミド誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1) [化1]

【化1】

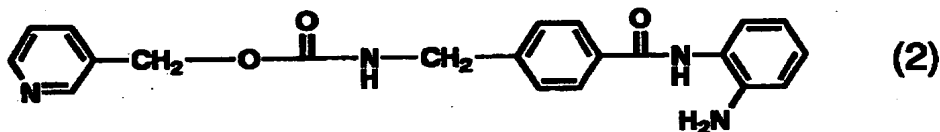


【式中、Aは置換されていてもよいフェニル基または複素環（置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1から4のアルキル基、炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数1から4のアミノアルキル基、炭素数1から4のアルキルアミノ基、炭素数1から4のアシル基、炭素数1から4のアシルアミノ基、炭素数1から4のアルキルチオ基、炭素数1から4のパーフルオロアルキル基、炭素数1から4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1から4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1から4個有する）を表す。Xは直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ を表す。m及びnはそれぞれ独立して0から4の整数を表す。但し、mとnは同時に0とはならない。Qはアミド結合、チオアミド結合、ウレタン結合、チオウレタン結合、ウレア結合、チオウレア結合のいずれかを表す。】で表されるベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 Aが置換されていてもよいピリジル基である請求項1記載のベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】 式(2) [化2]

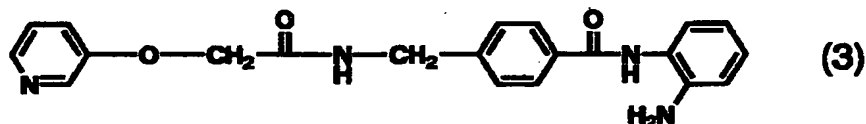
【化2】



で示される請求項1記載のベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩

【請求項4】 式(3) [化3]

[化3]



で示される請求項1記載のベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩

【請求項5】 請求項1から4のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する制癌剤。

【請求項6】 請求項1から4のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なベンズアミド誘導体に関する。さらに詳しくは、新規ベンズアミド誘導体の分化誘導作用に基づく制癌剤およびその他の医薬品への利用に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 現在、癌は死亡原因の中で心疾患、脳血管疾患を抜いて最大の原因となっており、これまで多くの研究が多額の費用と時間をかけて行われてきた。しかし、外科的手術、放射線療法、温熱療法など多岐にわたる治療法の研究にも拘らず癌は克服されていない。その中で化学療法は癌治療の大きな柱の一つであるが、今日に至っても十分満足のゆく薬剤は見いだされておらず、毒性が低く治療効果の高い制癌剤が待ち望まれている。これまでの多くの制癌剤は細胞、主にDNAに作用し細胞毒性を発現することで癌細胞に傷害を与え、制癌効果を発揮している。しかし、癌細胞と正常細胞との選択性が十分でないため、正常細胞において発現する副作用が治療の限界となっている。

【0003】

ところが制癌剤の中でも分化誘導剤は直接の殺細胞ではなく、癌細胞に分化を促し癌細胞の無限増殖を抑えることを目的としている。そのため癌の退縮におい

ては直接細胞を殺す種類の制癌剤には及ばないが、低い毒性と異なる選択性が期待できる。実際、分化誘導剤であるレチノイン酸が治療に用いられ急性前骨髄性白血病で高い効果を示すことはよく知られている [Huangら; Blood、72、567-572 (1988)、Castaingら; Blood、76、1704-1709、(1990)あるいはWarrellら; New Engl. J. Med. 324、1385-1393 (1991) など]。また、ビタミンD誘導体が分化誘導作用を示すことから制癌剤への応用も多く研究されている [Olssonら; Cancer Res. 43、5862-5867 (1983) 他]。

## 【0004】

これらの研究を受けて、分化誘導剤であるビタミンD誘導体 (特開平6-179622号公報)、イソプレノ誘導体 (特開平6-192073号公報)、トコフェロール (特開平6-256181号公報)、キノン誘導体 (特開平6-305955号公報)、非環状ポリイソプレノイド (特開平6-316520号公報)、安息香酸誘導体 (特開平7-206765号公報)、糖脂質 (特開平7-258100号公報) 等の制癌剤への応用が報告されている。しかしながら、これらの研究によっても癌治療上十分なレベルに達した薬剤はなく、各種の癌に対し有効で安全性の高い薬剤が強く望まれている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、分化誘導作用を有し、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病の治療・改善薬などの医薬品として有用な化合物を提供することにある。

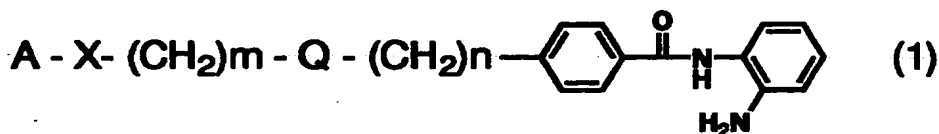
## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、分化誘導作用を有する新規ベンズアミド誘導体が抗腫瘍効果を示すことを見だし、本発明を完成させた。すなわち本発明は、

[1] 一般式 (1) [化4]

## 【0007】

[化4]



〔式中、Aは置換されていてもよいフェニル基または複素環（置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1から4のアルキル基、炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数1から4のアミノアルキル基、炭素数1から4のアルキルアミノ基、炭素数1から4のアシル基、炭素数1から4のアシルアミノ基、炭素数1から4のアルキルチオ基、炭素数1から4のパーフルオロアルキル基、炭素数1から4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1から4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1から4個有する）を表す。Xは直接結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ を表す。m及びnはそれぞれ独立して0から4の整数を表す。但し、mとnは同時に0とはならない。Qはアミド結合、チオアミド結合、ウレタン結合、チオウレタン結合、ウレア結合、チオウレア結合のいずれかを表す。〕で表されるベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩であり、また、

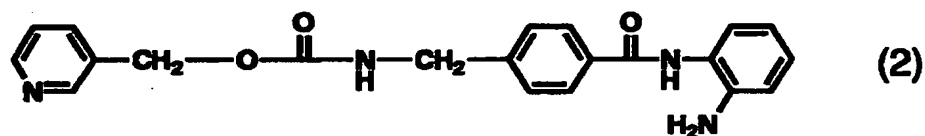
【0008】

〔2〕 Aが置換されていてもよいピリジル基である〔1〕記載のベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩であり、また、

〔3〕 式（2）〔化5〕

【0009】

〔化5〕



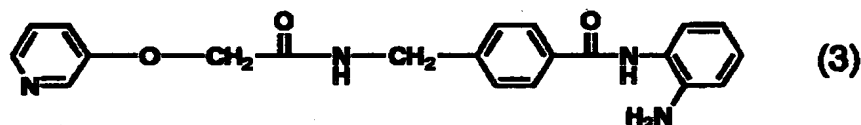
で示される〔1〕記載のベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩であり、また、

〔4〕 式（3）〔化6〕

【0010】



【化6】



で示される【1】記載のベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩であり、また、

【0011】

【5】 【1】から【4】のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する制癌剤であり、また、

【0012】

【6】 【1】から【4】のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品である。

【0013】

#### 【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明でいう炭素数1から4とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。すなわちジアルキル置換の場合は、炭素数2から8を意味する。

一般式(1)で示される化合物における複素環とは、窒素原子または酸素原子または硫黄原子を1から4個を含む5員環または6員環で、例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、モルホリン、チオモルホリンなどを挙げることができる。

【0014】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

炭素数1から4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができる。

## 【0015】

炭素数1から4のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などを挙げることができる。

炭素数1から4のアミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノプロピル基などを挙げることができる。

## 【0016】

炭素数1から4のアルキルアミノ基とは、例えば*N*-メチルアミノ基、*N*, *N*-ジメチルアミノ基、*N*, *N*-ジエチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-エチルアミノ基、*N*, *N*-ジイソプロピルアミノ基などを挙げることができる。

炭素数1から4のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基を挙げることができる。

## 【0017】

炭素数1から4のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などを挙げることができる。

炭素数1から4のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などを挙げることができる。

炭素数1から4のパーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

## 【0018】

炭素数1から4のパーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。

炭素数1から4のアルコキシカルボニル基とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などを挙げることができる。

薬学的に許容される化合物の塩とは、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。

請求項6にいう医薬品とは、制癌剤または自己免疫疾患、皮膚病などの治療・

改善薬を表す。

一般式(1)においてAに不斉炭素を有する場合は、異なった立体異性形態またはラセミ形態を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。すなわち、本発明はこのように規定した種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

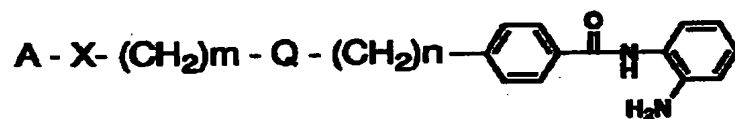
【0019】


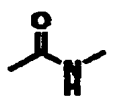
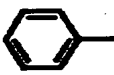
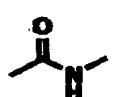
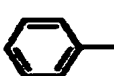
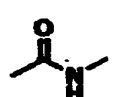

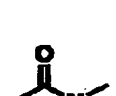
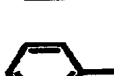
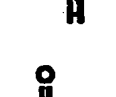



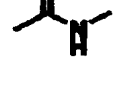
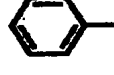
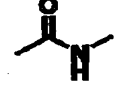

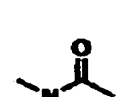

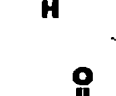
以下、本発明の一般式(1)で示される代表的化合物を表-1 [表1-表16] に具体的に例示する。なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

[0020]

【表1】

表-1

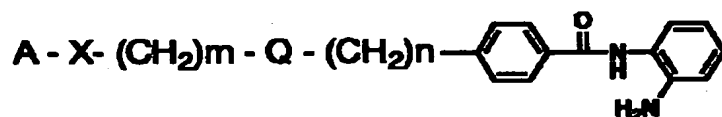




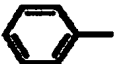
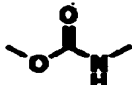


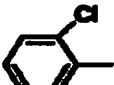







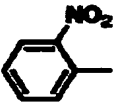

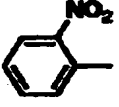

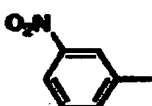
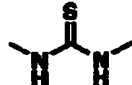
化合物番号	A	X	m	Q	n
1		直接結合	0		1
2		直接結合	1		0
3		直接結合	2		0
4		直接結合	3		0
5		直接結合	4		0
6		直接結合	1		1
7		直接結合	2		1
8		直接結合	1		0
9		直接結合	2		0
10		直接結合	0		1

【0021】

【表2】

表-1 続きの1

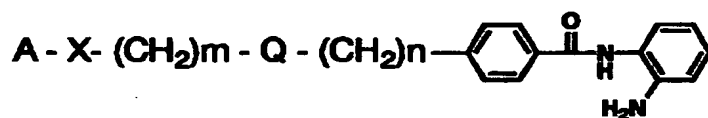


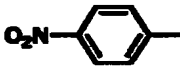

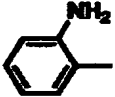

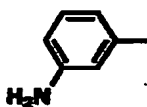

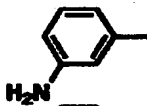
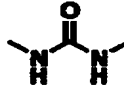
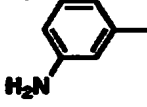
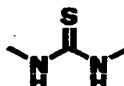
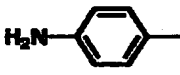

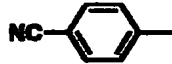

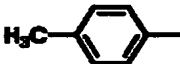

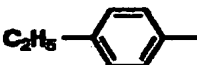

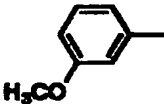

化合物番号	A	X	m	Q	n
11		直接結合	1		1
12		直接結合	0		1
13		直接結合	0		1
14		直接結合	0		1
15		直接結合	1		0
16		直接結合	0		1
17		直接結合	0		1
18		直接結合	0		1
19		直接結合	1		0
20		直接結合	0		1

【0022】

【表3】

表-1 続きの2

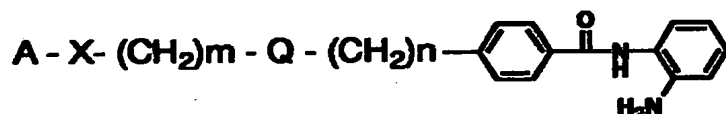


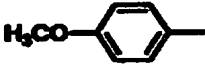
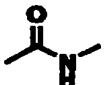
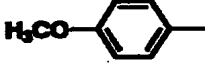
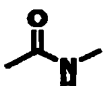
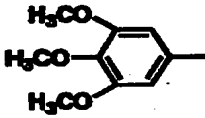
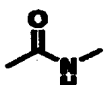
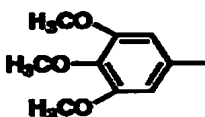
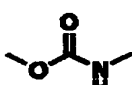
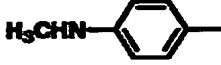
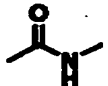
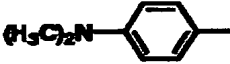
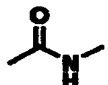
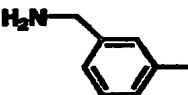

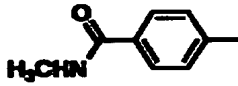
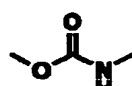
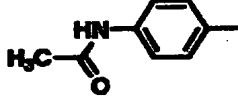
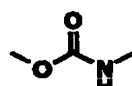
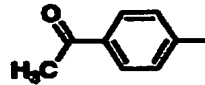

化合物番号	A	X	m	Q	n
21		直接結合	1		0
22		直接結合	1		0
23		直接結合	1		1
24		直接結合	0		1
25		直接結合	0		1
26		直接結合	1		0
27		直接結合	0		1
28		直接結合	0		1
29		直接結合	0		1
30		直接結合	0		1

【0023】

【表4】

表-1 続きの3

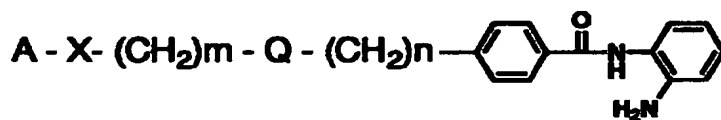


化合物番号	A	X	m	Q	n
31		直接結合	0		1
32		直接結合	1		0
33		直接結合	0		1
34		直接結合	1		1
35		直接結合	0		1
36		直接結合	0		1
37		直接結合	0		1
38		直接結合	1		1
39		直接結合	1		1
40		直接結合	0		1

【0024】

【表5】

表-1 続きの4



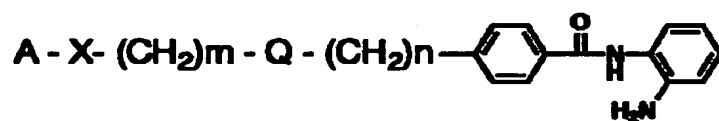
化合物番号	A	X	m	Q	n
4 1		直接結合	0		1
4 2		直接結合	0		1
4 3		直接結合	1		0
4 4		直接結合	0		1
4 5		直接結合	0		1
4 6		直接結合	0		1
4 7		直接結合	1		1
4 8		-O-	1		1
4 9		-S-	1		1
5 0		-N-	1		1





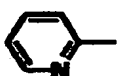

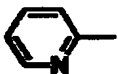


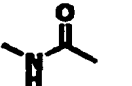

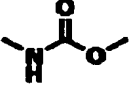
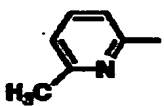

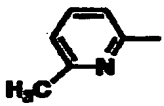
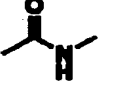
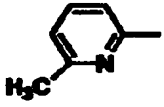
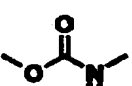
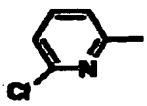
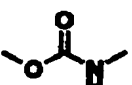


【0025】

【表6】

表-1 続きの5

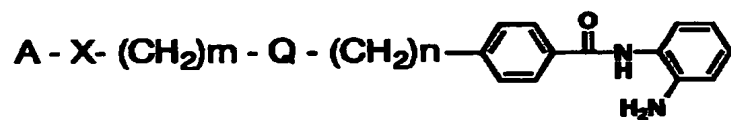


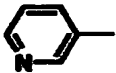



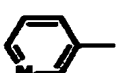

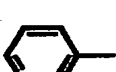

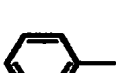





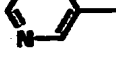

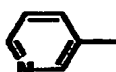



化合物番号	A	X	m	Q	n
51		直接結合	1		1
52		直接結合	2		1
53		直接結合	0		1
54		直接結合	1		0
55		直接結合	1		0
56		直接結合	1		1
57		直接結合	1		0
58		直接結合	0		1
59		直接結合	1		1
60		直接結合	1		1

【0026】

【表7】

表-1 続きの6

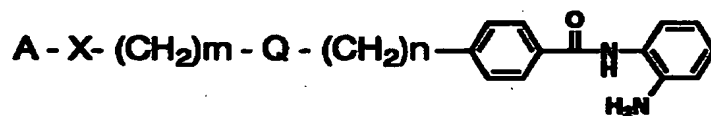


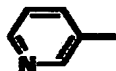
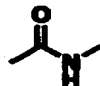

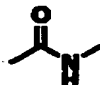
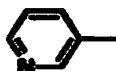
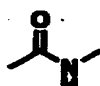

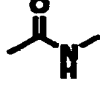
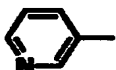
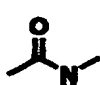
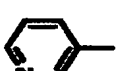
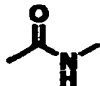
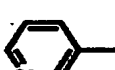
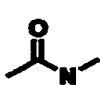
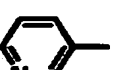
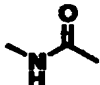

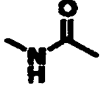
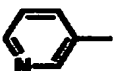
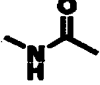
化合物番号	A	X	m	Q	n
61		-O-	1		1
62		-O-	2		1
63		-NH-	1		1
64		-S-	1		1
65		-O-	1		0
66		-O-	2		0
67		-O-	2		0
68		直接結合	1		0
69		直接結合	2		0
70		直接結合	3		0

【0027】

【表8】

表-1 続きの7

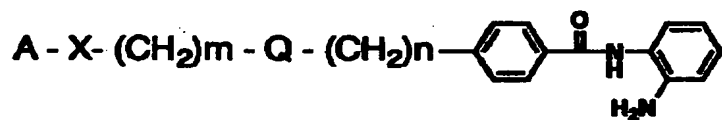


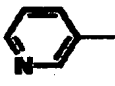
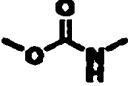

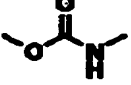

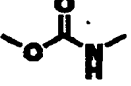

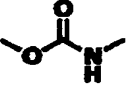
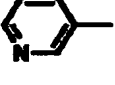
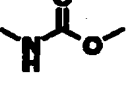
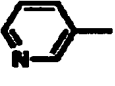
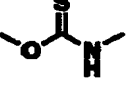




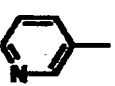

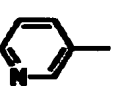

化合物番号	A	X	m	Q	n
71		直接結合	0		1
72		直接結合	0		2
73		直接結合	0		3
74		直接結合	1		1
75		直接結合	2		1
76		直接結合	3		1
77		直接結合	1		2
78		直接結合	1		1
79		直接結合	0		2
80		直接結合	1		2

【0028】

【表9】

表-1 続きの8

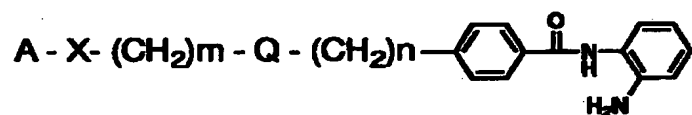


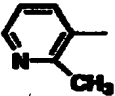

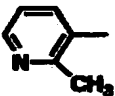
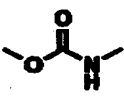
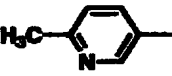

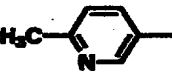
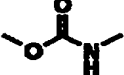
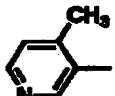
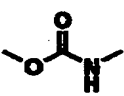
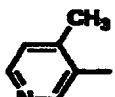

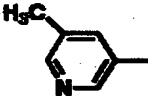
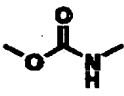
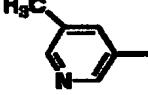
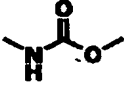
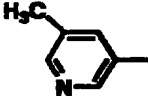

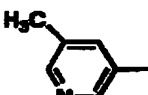

化合物番号	A	X	m	Q	n
81		直接結合	0		1
82		直接結合	1		1
83		直接結合	2		1
84		直接結合	3		1
85		直接結合	1		1
86		直接結合	1		1
87		直接結合	0		1
88		直接結合	1		1
89		直接結合	2		1
90		直接結合	1		1

【0029】

【表10】

表-1 続きの9

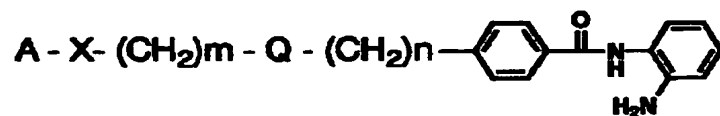


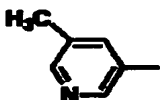
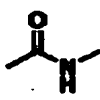

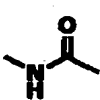
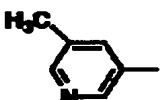
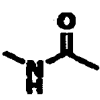
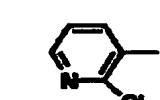

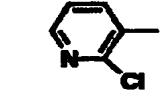
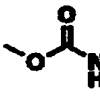
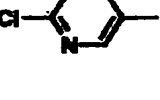
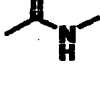
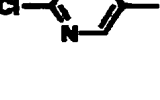
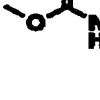
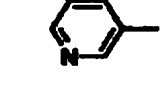
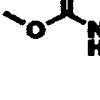
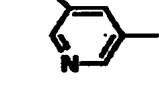
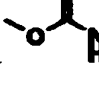
化合物番号	A	X	m	Q	n
91		直接結合	0		1
92		直接結合	1		1
93		直接結合	0		1
94		直接結合	1		1
95		直接結合	1		1
96		直接結合	1		1
97		直接結合	1		1
98		直接結合	1		1
99		直接結合	1		1
100		直接結合	2		1

【0030】

【表11】

表-1 続きの10

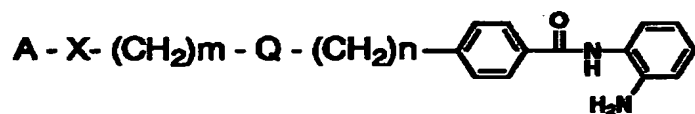


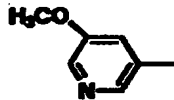
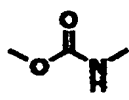
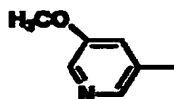
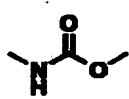
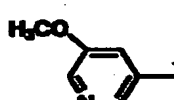
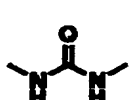
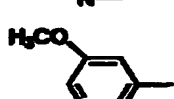
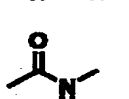
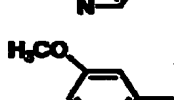
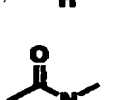
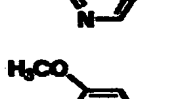

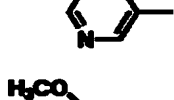
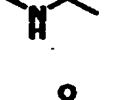
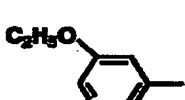
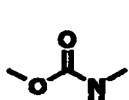
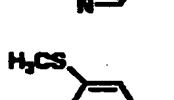

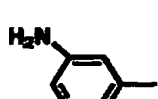
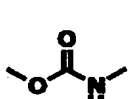
化合物番号	A	X	m	Q	n
101		直接結合	2		1
102		直接結合	2		0
103		直接結合	1		2
104		直接結合	0		1
105		直接結合	1		1
106		直接結合	0		1
107		直接結合	1		1
108		直接結合	1		1
109		直接結合	1		1

【0031】

【表12】

表-1 続きの11

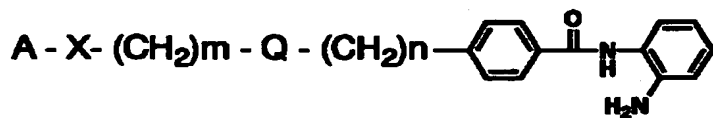


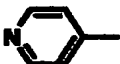
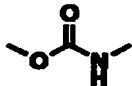
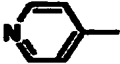
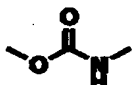
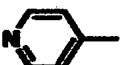
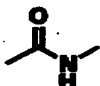
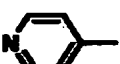
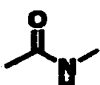
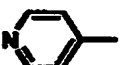
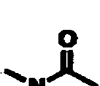
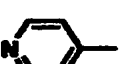
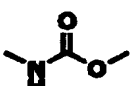
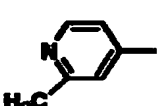
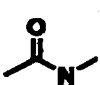
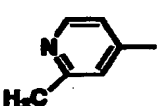
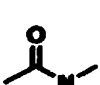
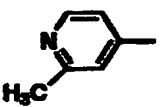

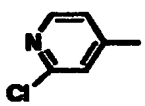
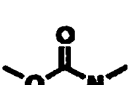
化合物番号	A	X	m	Q	n
111		直接結合	1		1
112		直接結合	1		1
113		直接結合	1		1
114		直接結合	2		1
115		直接結合	2		1
116		直接結合	2		0
117		直接結合	1		2
118		直接結合	1		1
119		直接結合	1		1
120		直接結合	1		1

【0032】

【表13】

表-1 続きの12



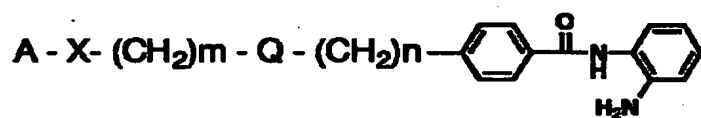
化合物番号	A	X	m	Q	n
121		直接結合	1		1
122		直接結合	2		1
123		直接結合	0		1
124		直接結合	1		0
125		直接結合	1		0
126		直接結合	1		1
127		直接結合	1		0
128		直接結合	0		1
129		直接結合	1		1
130		直接結合	1		1

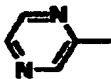

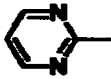

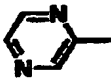














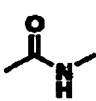


【0033】

【表14】

表-1 続きの13

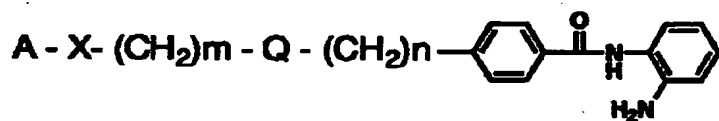


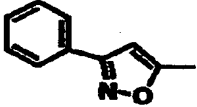
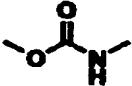
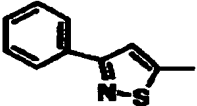
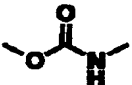

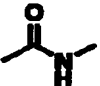

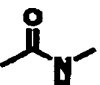

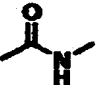

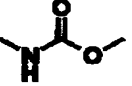

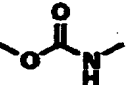
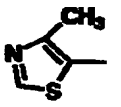
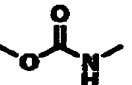
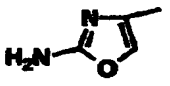
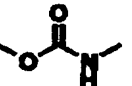
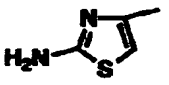
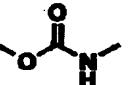
化合物番号	A	X	m	Q	n
131		直接結合	0		1
132		直接結合	0		1
133		直接結合	0		1
134		直接結合	0		1
135		直接結合	1		1
136		直接結合	2		1
137		直接結合	0		1
138		直接結合	1		1
139		直接結合	0		1
140		直接結合	0		1

【0034】

【表15】

表-1 続きの14

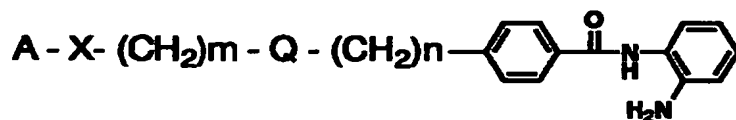


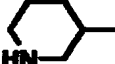
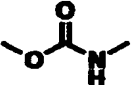
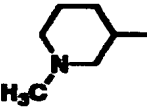
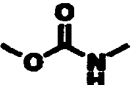
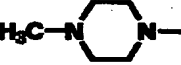
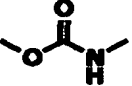

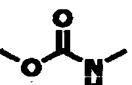
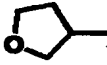
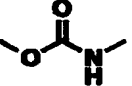
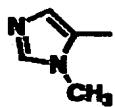
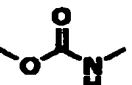
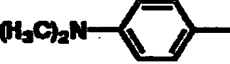

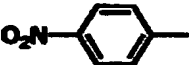

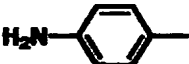

化合物番号	A	X	m	Q	n
141		直接結合	1		1
142		直接結合	1		1
143		直接結合	0		1
144		直接結合	0		1
145		直接結合	0		1
146		直接結合	3		1
147		直接結合	1		1
148		直接結合	2		1
149		直接結合	1		1
150		直接結合	1		1

【0035】

【表16】

表-1 続きの15



化合物番号	A	X	m	Q	n
151		直接結合	1		1
152		直接結合	1		1
153		直接結合	3		1
154		直接結合	1		1
155		直接結合	1		1
156		直接結合	1		1
157		直接結合	1		0
158		-O-	1		0
159		-O-	1		0

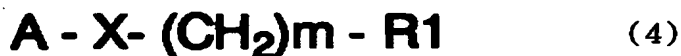
【0036】

本発明の化合物は、例えば下記のような方法により製造することができる。

(a) 一般式(4) [化7]

【0037】

【化7】

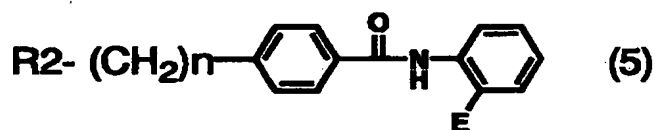


[式中、A、X、mは、上記と同義。R1は、 $-C(=G)OH$  (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す) または $-NH_2$ を表す。] で表される化合物と一般式

(5) [化8]

【0038】

【化8】



[式中、nは、上記と同義。R2は、R1が $-C(=G)OH$  (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す) のときは $-NH_2$ を表し、R1が $-NH_2$ のときは $-C(=G)OH$  (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す) を表す。Eは、tert-ブトキシカルボニル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基と結合したアミノ基を表す。] で表される化合物を縮合反応に付すか、

(b) 一般式(6) [化9]

【0039】

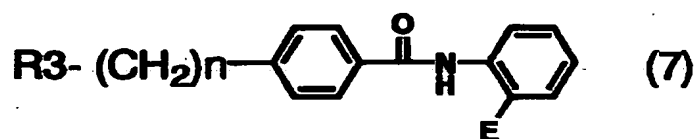
【化9】



(式中、A、X、mは、上記と同義。R3は、 $-OH$ または $-NH_2$ を表す。) で表される化合物と一般式(7) [化10]

【0040】

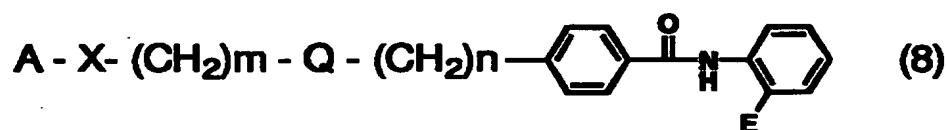
【化10】



(式中、R<sup>3</sup>、n、Eは、上記と同義。)で表される化合物を、N、N'-カルボニルジイミダゾール、N、N'-チオカルボニルジイミダゾール、ホスゲンまたはチオホスゲンなどを用いて縮合反応に付して得られる一般式(8) [化11]

【0041】

【化11】



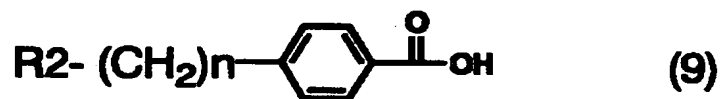
(式中、A、X、m、Q、n、Eは、上記と同義。)で表される化合物のアミノ基の保護基を除去することにより得ることができる。

一般式(4)で表される化合物は市販されているか、後記実施例に記載の方法によって得ることができる。

一般式(5)で示される化合物は、一般式(9) [化12]

【0042】

【化12】



(式中、R<sup>2</sup>、nは、上記と同義。)で表される安息香酸誘導体に適当な保護基を導入した後、一般式(10) [化13]

【0043】

【化13】



(式中、Eは上記と同義。)で示される化合物と縮合反応に付し、さらに脱保護を行うことにより得ることができる。

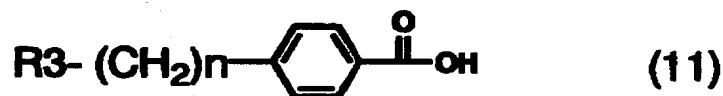
【0044】

一般式(6)で示される化合物は市販されているか、または後記実施例記載の方法によって得ることができる。

一般式(7)で示される化合物は、一般式(11) [化14]

【0045】

【化14】



(式中、R<sup>3</sup>、nは上記と同義。)で示される安息香酸誘導体に適当な保護基を導入した後、一般式(10)で示される化合物を縮合反応に付し、さらに脱保護を行うことにより得ることができる。

一般式(11)で示される化合物は市販されているか、または後記実施例記載の方法によって得ることができる。

【0046】

(a)の縮合反応は、通常のパプチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。例えば、カルボン酸成分[一般式(4)においてR<sup>1</sup>が-C(=G)OH (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す)で表される化合物または一般式(5)においてR<sup>2</sup>が-C(=G)OH (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す)で表される化合物]と2、4、5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノールまたは4-ニトロフェノールなどのフェノール類またはN-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物をジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、アミン成分[一般式(4)においてR<sup>1</sup>が-NH<sub>2</sub>で表される化合物または一般式(5)においてR<sup>2</sup>が-NH<sub>2</sub>で表される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

## 【0047】

また、カルボン酸成分〔一般式(4)においてR1が $-C(=G)OH$ (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す)で表される化合物または一般式(5)においてR2が $-C(=G)OH$ (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す)で表される化合物〕を塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどと反応させ、酸塩化物に変換した後、アミン成分〔一般式(4)においてR1が $-NH_2$ で表される化合物または一般式(5)においてR2が $-NH_2$ で表される化合物〕と縮合させることによって行うことができる。

## 【0048】

また、カルボン酸成分〔一般式(4)においてR1が $-C(=G)OH$ (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す)で表される化合物または一般式(5)においてR2が $-C(=G)OH$ (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す)で表される化合物〕をクロロ炭酸イソブチルまたはメタンスルホニルクロライドなどと反応させることによって混合酸無水物を得た後、アミン成分〔一般式(4)においてR1が $-NH_2$ で表される化合物または一般式(5)においてR2が $-NH_2$ で表される化合物〕と縮合させることによって行うことができる。

さらにまた、当該縮合反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、シアノリン酸ジエチルなどのペプチド縮合試薬を単独で用いて行うこともできる。

## 【0049】

反応は、通常 $-20 \sim +50^{\circ}C$ で0.5~48時間行う。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミドや、メタノール、エタノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応する。

## 【0050】

(b)の縮合反応は、一般式(6)で表される化合物か一般式(7)で表される化合物のどちらか一方をホスゲン、チオホスゲン、N, N'-カルボニルジイ

ミダゾールやN, N'-チオカルボニルジイミダゾールなどを用いて活性化した後、もう一方の化合物と反応させることによって行うことができる。反応は、通常-20~+50℃で0.5~48時間反応行う。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物が挙げられる。必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応する。

## 【0051】

一般式(8)で表される化合物の保護基の除去は、通常のペプチド形成反応に用いられる条件で行われる。例えば、一般式(8)においてEが、tert-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ基の場合は、塩酸などの酸で処理することにより脱保護反応を行うことができる。

## 【0052】

一般式(1)で表される化合物の塩は、一般式(1)で表される化合物を製造する反応で得ることもできるが、薬学的に許容される酸と容易に塩を形成しうる。その酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を挙げることができる。これらの塩もまたフリー体の一般式(1)の化合物と同様に本発明の有効成分化合物として用いることができる。

## 【0053】

一般式(1)で表される化合物は、反応混合物から通常分離手段、例えば抽出法、再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの方法により単離精製することができる。

## 【0054】

本発明の新規ベンズアミド誘導体は分化誘導作用を有しており、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病などの治療・改善剤として有用である。

ここで悪性腫瘍とは急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、



マクログロブリン血症などの造血器腫瘍や大腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、膵癌、膵島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。

自己免疫疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病などを示す。

皮膚病とは乾せん、アクネ、湿疹、アトピー性皮膚炎などを示す。

なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

#### 【0055】

本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）および坐剤等が挙げられる。

#### 【0056】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、

#### 【0057】

乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タ

ルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。さらに錠剤については、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

## 【0058】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

## 【0059】

注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。この場合等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

## 【0060】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限

定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

## 【0061】

本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独でまたはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

## 【0062】

本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重1kg当り、一日約0.0001～100mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約0.001～1,000mgの範囲で含有されることが望ましい。

本発明の一般式(1)で表される化合物またはその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

## 【0063】

## 【実施例】

以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、表題の括弧内の番号は詳細な説明に例示した化合物の番号である。

## 実施例1

N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩(表-1:化合物番号1の塩酸塩)の合成

## 【0064】

(1-1) 4-アミノメチル安息香酸(21.16g, 140mmol)のジクロロメタン(450ml)懸濁液に、トリエチルアミン(42ml, 300mmol)を加えた。氷冷下、内温を3～8℃に保ちながら無水トリフルオロ酢酸

(60.4 g, 287 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液を滴下した後、3 時間攪拌した。飽和重曹水中に反応液をあけた後、さらに 10% 塩酸水溶液で酸性にした。析出したゲル状沈澱物を、濾取、乾燥することにより、4-トリフルオロアセチルアミノメチル安息香酸 (30.4 g, 収率 87.8%) を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.47 (2H, d, 5.8), 7.39 (2H, d, 8.1), 7.93 (2H, d, 8.1), 10.08 (1H, t, 5.8), 12.95 (1H, br. s).

【0065】

(1-2)  $o$ -フェニレンジアミン (54.0 g, 500 mmol) のジオキサン (500 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (250 ml) を加え、氷冷下ジ *tert*-ブトキシジカーボネート (109.1 g, 550 mmol) のジオキサン (250 ml) 溶液を加えた。室温で 6 時間攪拌後、一晚放置した。溶媒を 1/2 容にまで濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、得られた固体をエチルエーテルで洗浄することにより *N-tert*-ブトキシカルボニル- $o$ -フェニレンジアミン (34.2 g, 収率 32.8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.51 (9H, s), 3.75 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.77 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.79 (1H, dd,  $J=7.3, 8.1\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=7.3, 8.1\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

【0066】

(1-3) 工程 (1-1) で得られた化合物 (30.0 g, 121 mmol) のジクロロメタン (200 ml) 懸濁液に、氷冷しながら (内温 10~15°C) オキサリルクロライド (21 g, 165 mmol) を徐々に滴下した。その際にときどき (およそ 2 ml 滴下する毎に 0.1 ml) DMF を加えた。全量滴下後、発泡が止まるまで攪拌し、その後 40°C で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、トルエンで過剰のオキサリルクロライドを共沸し、再度ジクロロメタン (100 ml) に溶解した。工程 (1-2) で得られた化合物 (22.88 g, 110 mmol) のジクロロメタン (100 ml) -ピリジン (200 ml) 溶液に、

先に調製した酸クロライド溶液を氷冷下（内温 7～9℃）滴下した。

【0067】

滴下終了後、室温まで昇温させた後、一晚放置した。反応混合物に飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣にメタノール-ジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-トリフルオロアセチルアミノメチルベンズアミド (28.1 g; 収率 58%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.44(9H, s), 4.48(2H, d, 5.9), 7.12-7.23(2H, m), 7.44(2H, d, 8.1), 7.54(2H, d, 8.1), 7.94(2H, d, 8.1), 8.68(1H, br. s), 9.83(1H, s), 10.10(1H, br. t, 5.9).

【0068】

(1-4) 工程(1-3)の化合物(13.12 g, 30 mmol)のメタノール(120 ml)-水(180 ml)懸濁液に炭酸カリウム(4.70 g, 34.0 mmol)を加え、70℃で4時間加熱攪拌した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去し、乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-アミノメチルベンズアミド(10.3 g; 定量的)を淡黄色アモルファス状固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.80(2H, s), 7.13-7.23(2H, m), 7.48-7.58(4H, m), 7.90(2H, d, 8.1), 8.69(1H, br. s), 9.77(1H, br. s).

【0069】

(1-5) 工程(1-4)の化合物(0.11 g, 0.44 mmol)のピリジン(5 ml)溶液に氷冷下、ベンゾイルクロライド(0.08 g, 0.53 mmol)を加えた後、室温まで徐々に温度を上げながら8時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、得られた固体を乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)ベンズアミド(0.14 g

, 71.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.44(9H,s), 4.56(2H,d,5.9), 7.11-7.22(2H,m), 7.46-7.56(7H,m), 7.90-7.94(4H,m), 8.67(1H,s), 9.15(1H,t, 5.9), 9.81(1H,s)

【0070】

(1-6) 工程(1-5)の化合物(0.10g, 0.224mmol)のジオキサン(5ml)-メタノール(1ml)溶液に4規定塩酸-ジオキサン(5ml)を加え、室温で7時間攪拌した。溶媒を留去した残渣にジイソプロピルエーテルを加え、得られた固体を濾取、乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)ベンズアミド塩酸塩(0.08g, 93%)を淡褐色固体として得た。

mp. 206-209℃.

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.57(2H,d,5.8), 7.27-7.38(4H,m), 7.47-7.59(5H,m), 7.92(1H,d,8.1), 8.05(1H,d,8.1), 9.19(1H,t,5.8), 10.38(1H,br.s)  
IR(KBr,cm $^{-1}$ ): 3286,3003(br.),1630,1551,1492,1306,1250,749,695.

実施例1に記載と同様の方法により、実施例2から実施例30の化合物を合成した。以下に、化合物の融点(mp.)、 $^1\text{H NMR}$ 、IRの測定値を示す。

【0071】

実施例2

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-クロロベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号14)

mp. 201-204℃(dec.).

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.52(2H,t,5.9), 4.89(2H,br.s), 6.60(1H,ddd,1.5,7.3,8.1), 6.78(1H,dd,1.5,8.1), 6.97(1H,ddd,1.5,7.3,8.1), 7.17(1H,d,8.1), 7.38-7.54(6H,m), 7.97(2H,d,8.1), 9.06(1H,br.t,5.9), 9.63(1H,br.s).  
IR(KBr)cm $^{-1}$ : 3268,1649,1458,1304,748.

【0072】

実施例3

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-ニトロベンゾイル)アミノメチル]

ル] ベンズアミド塩酸塩 (表-1: 化合物番号18の塩酸塩)

mp. 210-212°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.55(2H,t,5.9), 7.2-7.4(3H,m), 7.5-7.6(1H,m), 7.53(2H,d,8.1), 7.60-7.7(2H,m), 7.83(1H,ddd,1.5,8.1,8.1), 8.00-8.10(3H,m), 9.34(1H,t,5.9), 10.43(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3283,2500-3000(br.),1648,1534,1461,1362,1314,754,701.

【0073】

#### 実施例4

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メチルベンゾイル)アミノメチル] ベンズアミド塩酸塩 (表-1: 化合物番号28の塩酸塩)

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.37(3H,s), 4.56(2H,d,5), 7.20-7.30(6H,m), 7.47(4H,d,8.8), 7.82(2H,d,8.8), 8.03(2H,d,8.8), 9.09(1H,t,5), 10.36(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3269(br.),2861(br.),1743,1636,1534,1505,1456,1308,1120,753.

【0074】

#### 実施例5

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-メトキシベンゾイル)アミノメチル] ベンズアミド (表-1: 化合物番号30)

mp. 182-185°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.81(3H,s), 4.54(2H,d,5.9), 4.88(2H,br.s), 6.60(1H,dd,6.6,7.3), 6.78(1H,d,7.3), 6.97(1H,dd,6.6,7.3), 7.11(1H,dd,1.5,8.1), 7.16(1H,d,7.3), 7.35-7.51(5H,m), 7.94(2H,d,8.1), 9.12(1H,br.t,5.9), 9.63(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3301,1637,1524,1489,1457,1314,1248,752.

【0075】

#### 実施例6

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メトキシベンゾイル)アミノメチル] ベンズアミド (表-1: 化合物番号31)

mp. 149-151°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.82(3H,s), 4.53(2H,d,5.9), 4.88(2H,s), 6.59(1H,dd,7.3,7.3), 6.77(1H,d,8.1), 6.94-7.0(1H,m), 7.02(2H,d,8.8), 7.16(1H,d,8.1), 7.43(2H,d,8.1), 7.89(2H,d,8.8), 7.94(2H,d,8.1), 8.98(1H,br.t, 5.9), 9.61(1H,br.s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3297,1630,1527,1505,1457,1256,1177,1024,843,749.

【0076】

#### 実施例 7

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号33)

mp. 208-210°C(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.71(3H,s), 3.83(6H,s), 4.55(2H,d,5.9), 4.88(2H,br.s), 6.60(1H,dd,7.3,8.1), 6.78(1H,d,8.1), 6.97(1H,dd,6.6,8.1), 7.16(1H,d,8.1), 7.26(2H,s), 7.44(2H,d,8.1), 7.95(2H,d,8.8), 9.07(1H,t,5.9), 9.62(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3267,1635,1582,1457,1237,1132,755.

【0077】

#### 実施例 8

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-(N,N-ジメチル)アミノベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号36)

mp. 216-219°C(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.98(6H,s), 4.51(2H,d,5.9), 4.88(2H,br.s), 6.60(1H,dd,8.1,8.1), 6.71(2H,d,8.8), 6.97(1H,ddd,7.3,8.1), 7.16(1H,d,7.3), 7.41(2H,d,8.1), 7.78(2H,d,8.8), 7.93(2H,d,8.1), 8.77(1H,t,5.9), 9.63(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3301,1632,1519,1457,1298,754.

【0078】

#### 実施例 9

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)



）アミノメチル] ベンズアミド（表-1：化合物番号42の化合物）

mp. 243-246°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.58(2H,d,5.9), 4.88(2H,br.s), 6.59(1H,dd, 6.6,7.3), 6.77(1H,d,8.1), 6.94(1H,dd,5.9,6.6), 7.16(1H,d,8.1), 7.45(2H,d, 8.1), 7.88(2H,d,8.8), 7.95(2H,d,8.1), 8.11(2H,d,8.1), 9.38(1H,t,5.9), 9.64(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3301,1640,1549,1523,1458,1334,1162,1120,1070,856,750.

【0079】

実施例10

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-カルボキシベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド塩酸塩（表-1：化合物番号45の塩酸塩）

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.58(2H,d,5.9), 7.29-7.37(3H,m), 7.49(3H,d, 8.1), 8.02-8.06(6H,m), 9.36(1H,t,5.9), 10.4(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3432(br.),1718,1637,1542,1499,1303(br.),1116,1018,757.

【0080】

実施例11

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド（表-1：化合物番号46）

mp. 204-209(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.89(3H,s), 4.57(2H,d,5.9), 4.88(2H,br.s), 6.60(1H,dd,6.6,7.3), 6.78(2H,d,7.3), 6.97(1H,ddd,1.5,6.6,7.3), 7.16(1H, d,7.3), 7.45(2H,d,8.1), 7.95(2H,d,8.1), 8.03(2H,d,8.8), 8.07(2H,d,8.8), 9.35(1H,t,5.9), 9.64(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3287(br.),1721,1634,1281,1113,750,703.

【0081】

実施例12

N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ピコリノイルアミノメチル)ベンズアミド（表-1：化合物番号53）

mp. 173-178(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.57(2H,d,6.6), 4.88(2H,br.s), 6.59(1H,dd,7.3,8.1), 6.77(1H,d,8.1), 6.96(1H,dd,7.3,8.1), 7.16(1H,d,7.3), 7.44(2H,d,8.1), 7.60-7.65(1H,m), 7.93(2H,d,8.1), 7.98-8.08(2H,m), 8.67(1H,d,4.4), 9.45(1H,t,6.6), 9.61(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3330,1656,1634,1523,1456,1294,752.

【0082】

### 実施例 13

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-メチルピコリノイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号58)

mp. 172-173°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.51(3H,s), 4.57(2H,d,6.6), 5.0(2H,br.s), 6.61(1H,dd,7.3,8.1), 6.79(1H,d,7.3), 6.98(1H,dd,7.3,8.1), 7.17(1H,d,7.3), 7.44(2H,d,8.1), 7.43-7.49(1H,m), 7.84-7.90(2H,m), 7.94(2H,d,8.1), 9.27(1H,t,5.9), 9.64(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3331,1675,1634,1594,1523,1454,1307,1292,750.

【0083】

### 実施例 14

N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ニコチノイルアミノメチル)ベンズアミド(表-1:化合物番号71)

mp. 193-196°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.58(2H,d), 4.88(2H,br.s), 6.60(1H,t), 6.78(1H,d), 6.97(1H,t), 7.16(1H,d), 7.46(2H,d), 7.53(1H,dd), 7.95(2H,d), 8.24(1H,ddd), 8.73(1H,dd), 9.07(1H,d), 9.32(1H,br.t), 9.63(1H,br.s)

IR(KBr,cm<sup>-1</sup>): 3301,1639,1522,1457,1314,749,705.

【0084】

### 実施例 15

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-メチルニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号91)

mp. 191-194°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.53(3H,s), 4.53(2H,d,5.9), 4.88(2H,br.s), 6.60(1H,dd,6.6,8.1), 6.78(1H,d,7.3), 6.97(1H,dd,7.3,8.1), 7.17(1H,d,7.3), 7.29(1H,dd,5.1,8.1), 7.47(2H,d,8.1), 7.77(1H,dd,1.5,8.1), 7.97(2H,d,8.1), 8.51(1H,dd,1.5,5.1), 9.06(1H,t,5.9), 9.64(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3261,1642,1523,1310,753.

【0085】

#### 実施例 16

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-メチルニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号93)

mp. 186-190°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.36(3H,s), 4.56(2H,d,5.9), 4.88(2H,s), 6.60(1H,dd,7.4,7.8), 6.78(1H,d,7.8), 6.97(1H,dd,6.9,6.9), 7.16(1H,d,7.4), 7.37(1H,d,8.3), 7.45(2H,d,8.3), 7.95(2H,d,8.3), 8.13(1H,dd,2.0,8.3), 8.96(1H,s), 9.24(1H,t,5.9), 9.63(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3302,1636,1602,1523,1489,1457,1313,751.

【0086】

#### 実施例 17

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-クロロニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号105)

mp. 176-178°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.54(2H,t,5.9), 4.90(2H,br.s), 6.60(1H,ddd,1.5,7.3,7.3), 6.78(1H,d,8.1), 6.97(1H,ddd,1.5,7.3,7.3), 7.18(1H,d,8.1), 7.48-7.54(3H,m), 7.94-7.99(3H,m), 8.49(1H,dd,2.1,5.1), 9.23(1H,br.t,5.9), 9.65(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3264,1649,1524,1400,1309,751.

【0087】

#### 実施例 18

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-クロロニコチノイル)アミノメ

チル] ベンズアミド (表-1 : 化合物番号 107)

mp. 205-208°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5.57(2H,d,5.9), 6.60(1H,dd,7.3,7.3), 6.78(1H,d,8.1), 6.96(1H,dd,7.3,8.1), 7.16(1H,d,8.1), 7.45(2H,d,8.1), 7.66(1H,d,8.8), 7.95(2H,d,8.1), 8.27-8.32(1H,m), 8.90(1H,d,2.1), 9.38(1H,t,5.9), 9.63(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3318(br.), 2929, 1646, 1590, 1525, 1503, 1454, 1108, 745.

【0088】

#### 実施例 19

N-(2-アミノフェニル)-4-(N-イソニコチノイルアミノメチル)ベンズアミド (表-1 : 化合物番号 123)

mp. 234-237°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.57(2H,t,5.9), 4.88(2H,br.s), 6.59(1H,dd,6.6,7.3), 6.78(1H,d,8.1), 6.96(1H,dd,7.3,7.3), 7.16(1H,d,7.3), 7.45(2H,d,8.1), 7.81(2H,d,1.5,4.4), 7.95(2H,d,8.1), 8.75(2H,d,6.6), 9.41(1H,t,5.9), 9.62(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3298, 1646, 1550, 1525, 1457, 1304, 843, 760, 695.

【0089】

#### 実施例 20

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピラジン-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表-1 : 化合物番号 131)

mp. 207°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.58(2H,d,5.9), 4.88(2H,br.s), 6.59(1H,dd,7.3,7.3), 6.77(1H,d,8.1), 6.94(1H,ddd,1.5,7.3,8.1), 7.15(1H,d,7.3), 7.45(2H,d,8.1), 7.93(2H,d,8.1), 8.77(1H,d,1.5), 8.90(1H,d,2.1), 9.21(1H,s), 9.55-9.61(2H,m).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3368(br.), 1657, 1524, 1455, 1295, 1023, 751.

【0090】

#### 実施例 21

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(チオフェン-2-イル)カルボニル  
アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号134)

mp. 202-205°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.52 (2H, t, 5.9), 4.88 (2H, br.s), 6.60 (1H, dd, 6.6, 7.3), 6.78 (1H, d, 8.1), 6.97 (1H, dd, 7.3, 8.1), 7.15-7.18 (2H, m), 7.43 (2H, d, 8.1), 7.78 (1H, d, 4.4), 7.82 (1H, d, 3.7), 7.95 (2H, d, 8.1), 9.12 (1H, br.t, 5.9), 9.62 (1H, br.s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3306, 1633, 1523, 1456, 1297, 750, 716.

【0091】

実施例 22

N-(2-アミノフェニル)-4-(N-フロイルアミノメチル)ベンズアミド  
(表-1: 化合物番号137)

mp. 197°C(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.59(2H,d,6.6), 4.86(2H,br.s), 6.59(1H,t,6.6), 6.63(1H,dd,1.5,3.6), 6.78(1H,d,8.1), 6.96(1H,dd,7.3,6.6), 7.10-7.20(2H,m), 7.41(2H,d,8.1), 7.84(1H,s), 7.94(2H,d,8.1), 9.00(1H,br.t, 5.9), 9.62(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3245,1651,1573,1545,1323,1241,745.

【0092】

### 実施例23

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピロール-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号139)

mp. 216-220°C(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.50(2H,d,5.9), 4.88(2H,br.s), 6.10(1H,dd,2.1,5.9), 6.59(1H,dd,7.3,7.3), 6.77(1H,dd,1.5,8.1), 6.84-6.88(2H,m), 6.97(1H,ddd,1.5,7.3,8.1), 7.16(1H,d,7.3), 7.41(2H,d,8.1), 7.94(2H,d,8.1), 8.62(1H,br.t,5.9), 9.62(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3275,1655,1584,1534,1458,1316,747.

【0093】

### 実施例24

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(N'-メチルピロール-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号140)

mp. 177-179°C(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.84(3H,s), 4.46(2H,d,5.9), 4.88(2H,d,5.9), 6.03(1H,dd,2.1,4.4), 6.59(1H,dd,8.1,8.1), 6.77(1H,d,8.1), 6.84-6.97(2H,m), 7.16(1H,d,7.3), 7.41(2H,d,8.1), 7.93(2H,d,8.1), 8.61(1H,t,5.9), 9.62(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3325(br.),1630,1551,1520,1507,1324,1265,1154,740.

【0094】

実施例 25

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(イソオキサゾール-5-カルボニル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号 143)

mp. 183-185°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.53(2H, d, 6.6), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, dd, 7.3, 7.3), 6.78(1H, d, 7.3), 6.97(1H, dd, 7.3, 8.1), 7.12(1H, d, 2.1), 7.16(1H, d, 8.1), 7.44(2H, d, 8.1), 7.95(2H, d, 8.1), 8.76(1H, d, 1.5), 9.61(1H, t, 5.9), 9.64(1H, br. s).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3278(br.), 1636, 1576, 1522, 1458, 1220, 749.

【0095】

実施例 26

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-メチルイソチアゾール-5-カルボニル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号 144)

mp. 168-169°C.

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.47(3H, s), 4.54(2H, d, 5.9), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, dd, 7.3, 7.3), 6.78(1H, d, 7.3), 6.97(1H, ddd, 1.0, 7.3, 8.1), 7.17(1H, d, 7.3), 7.44(2H, d, 8.1), 7.73(1H, s), 7.96(2H, d, 8.1), 9.44(1H, t, 5.9), 9.64(1H, br. s).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3310, 1637, 1503, 1294, 751.

【0096】

実施例 27

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(イミダゾール-4-カルボニル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号 145)

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.49(2H, d, 6.4), 4.87(2H, br. s), 6.59(1H, dd, 6.9, 6.9), 6.77(1H, d, 6.9), 6.96(1H, dd, 7.4, 7.4), 7.16(1H, d, 6.9), 7.41(2H, d, 6.9), 7.64(1H, br. s), 7.73(1H, br. s), 7.92(2H, d, 6.9), 8.56(1H, br. t, 6.4), 9.61(1H, s), 12.5(1H, br. s).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3278(br.), 1636, 1576, 1522, 1458, 1220, 749.

【0097】

実施例 28

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-アミノフェニル)アセチルアミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号 23 の化合物)

mp. 171-176°C

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.34(2H,d,J=5.9Hz), 5.24(4H,br.s), 6.48-6.63(4H,m), 6.78-6.81(1H,m), 6.94-7.00(2H,m), 7.18(1H,d,J=8.1Hz), 7.34(2H,d,J=8.1Hz), 7.92(2H,d,J=8.1Hz), 8.50(1H,t,J=5.9Hz), 9.61(1H,s).

【0098】

実施例 29

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)アセチルアミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号 74)

mp. 127°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.84(2H,s), 4.40(2H,d,J=5.88), 7.15-7.29(3H,m), 7.37(1H,d,J=6.62), 7.43(2H,d,J=8.80), 7.96(1H,m), 7.98(2H,d,J=8.80), 8.40(1H,d,J=8.80), 8.79-8.87(3H,m), 10.20(1H,s).

【0099】

実施例 30

N-(2-アミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イル)プロピオンアミド]メチルベンズアミド (表-1: 化合物番号 75 の化合物)

mp. 183-186°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.51(2H,t,7.3), 2.88(2H,d,7.3), 4.31(2H,d,5.9), 4.89(2H,br.s), 6.60(1H,dd,7.3,8.1), 6.78(1H,d,8.1), 6.97(1H,ddd,1.5,7.3,8.1), 7.16(1H,d,8.1), 7.23(2H,d,8.8), 7.28-7.33(1H,m), 7.63(1H,d,8.1), 7.89(2H,d,8.1), 8.41-8.45(3H,m), 9.62(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3407, 3313, 1640, 1552, 1522, 1456, 1309, 746, 717.

【0100】

実施例 31

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチル]



ルアミノメチル] ベンズアミド (表-1: 化合物番号61の化合物) の合成

(31-1) 水素化ナトリウム0.22g (5.5mmol) のDMF (2ml) 懸濁液に、3-ヒドロキシピリジン0.48g (5.0mmol) のDMF (2ml) 溶液を室温で滴下した後、1時間攪拌した。得られた褐色溶液を氷冷した後、ブromo酢酸 tert-ブチルエステル0.81ml (5.5mmol) を加え、氷冷下で1時間、室温で2時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル=5:1) で精製することにより、3-ピリジルオキシ酢酸 tert-ブチルエステル0.34g (収率32.5%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.49(9H,s), 4.56(2H,s), 7.18-7.24(2H,m), 8.26(1H,dd, J=1.5,3.6Hz), 8.32(1H,d,J=2.9).

#### 【0101】

(31-2) 工程(31-1)の化合物0.14g (0.67mmol) のジクロロメタン (2ml) 溶液にトリフルオロ酢酸2mlを加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、ジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、3-ピリジルオキシ酢酸トリフルオロ酢酸塩0.15g (収率83.8%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.86(2H,s), 7.57(1H,dd,J=4.4,8.1Hz), 7.67(1H,ddd,J=1.5,1.5,8.8Hz), 8.31(1H,d,J=5.1Hz), 8.46(1H,d,J=2.1Hz), 13(1H,br.s).

#### 【0102】

(31-3) 工程(31-2)の化合物100mg (0.37mmol) および実施例1の工程(1-4)で得られた化合物255mg (0.75mmol) のジクロロメタン (5ml) 懸濁液にトリエチルアミン0.14ml (1.0mmol) を加え、氷冷した。氷冷下2-クロロ-N,N'-ジメチルイミダゾリニウムクロライド140mg (0.83mmol) のジクロロメタン (6ml) 溶液を加え、室温まで昇温させながら7時間攪拌した後、室温で一晩放置した。水および飽和食塩水を加えた後、クロロホルムで抽出した。

#### 【0103】

有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド0.37g（定量的）を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm: } 1.52(9\text{H}, \text{s}), 4.62(2\text{H}, \text{s}), 4.63(2\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 6.76(1\text{H}, \text{br.s}), 6.9-7.0(1\text{H}, \text{br.s}), 7.15-7.35(5\text{H}, \text{m}), 7.40(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.95(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 8.32(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1, 4.4\text{Hz}), 8.37(1\text{H}, \text{d}, J=2.8\text{Hz}), 9.20(1\text{H}, \text{br.s}).$

#### 【0104】

(31-4) 工程(31-3)の化合物175mg(0.37mmol)のジオキサン(2ml)-メタノール(2ml)溶液に、4規定塩酸-ジオキサン(2ml)を加えて室温で2時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣にメタノールおよびジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジル-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド90mg（収率64.6%）を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta \text{ ppm: } 4.42(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 4.69(2\text{H}, \text{s}), 4.89(2\text{H}, \text{br.s}), 6.59(1\text{H}, \text{dd}, J=7.3, 8.1\text{Hz}), 6.78(1\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 6.97(1\text{H}, \text{dd}, J=6.6, 7.3\text{Hz}), 7.16(1\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 7.33-7.39(4\text{H}, \text{m}), 7.92(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 8.21(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5, 4.4\text{Hz}), 8.35(1\text{H}, \text{d}, J=2.9\text{Hz}), 8.80(1\text{H}, \text{br.t}, J=5.9\text{Hz}), 9.63(1\text{H}, \text{br.s}).$

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3307, 1672, 1631, 1523, 1456, 1429, 1269, 1231, 803, 1756.

#### 【0105】

#### 実施例32

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド（表-1：化合物番号82の化合物）の合成

(32-1) 3-ピリジルメタノール384mg(3.52mmol)を5mlの乾燥THFに溶解し、N, N'-カルボニルジイミダゾール523mg(3

22 mmol) を室温で加えた。1 時間攪拌した後、実施例 1 の工程 (1-4) の化合物 1.0 g (2.93 mmol) の乾燥 THF 溶液 6 ml を加えた。

## 【0106】

室温で一夜放置後、クロロホルム 100 ml を加え、水 20 ml で 3 回洗浄した。ついで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 30:1) で精製し、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェニル]-4-[(ピリジン-3-イル) メトキシカルボニル] アミノメチルベンズアミド 1.27 g をアモルファス状固体として得た (定量的)。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51 (9H, s), 4.45 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.16 (1H, s), 7.1-7.5 (7H, m), 7.70 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.57 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.63 (1H, s), 9.17 (1H, s).

## 【0107】

(32-2) 工程 (32-1) の化合物 1.2 g (2.8 mmol) をメタノール 10 ml に溶解した。4 規定塩酸/ジオキサン溶液 20 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。希水酸化ナトリウム水溶液にあけた後、クロロホルム 60 ml で 3 回抽出した。飽和食塩水で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して 0.88 g の結晶を得た。ついでエタノール 16 ml で再結晶を行い、N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル) メトキシカルボニル] アミノメチルベンズアミド 668 mg (収率 73%) を得た。

## 【0108】

mp. 159-160°C.

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.28 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.86 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=7 Hz), 6.97 (1H, t, J=7 Hz), 7.17 (1H, d, J=8 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.78 (1H, d, J=8 Hz), 7.93 (2H, d, J=8 Hz), 8.53 (1H, d, J=3.7 Hz), 8.59 (1H, s), 9.61 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

実施例 32 に記載と同様の方法により、実施例 33 から実施例 53 の化合物を合成した。以下に、化合物の融点 (mp.)、<sup>1</sup>H NMR、IR の測定値を示す。

【0109】

実施例 33

N-(2-アミノフェニル)-4-(ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル  
ベンズアミド (表-1: 化合物番号 11)

mp. 174-178°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.28(2H,d,5.9), 4.89(2H,br. s), 5.06(2H,s),  
6.59(1H,dd,7.3,8.1), 6.78(1H,d,8.1), 6.97(1H,dd,7.3,8.1), 7.16(1H,d,7.  
3), 7.3-7.4(6H,m), 7.93(3H,m), 9.63(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3332,1687,1652,1536,1456,1279,747.

【0110】

実施例 34

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-(イミダゾール-1-イル)ベンジ  
ル)オキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号 47)

mp. 195-198°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.29(2H,d,J=6.6Hz), 4.88(2H,s), 5.10(2H,s),  
6.60-6.63(1H,m), 6.78(1H,d,J=8.1Hz), 6.97(1H,t,J=7.3Hz), 7.11(1H,s), 7.  
16(1H,d,J=7.3Hz), 7.37(2H,d,J=8.1Hz), 7.49(2H,d,J=8.8Hz), 7.66(2H,d,J=8  
.1Hz), 7.74(1H,s), 7.92-7.96(3H,m), 8.25(1H,s), 9.62(1H,s).

【0111】

実施例 35

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-2-イル)メトキシカルボニ  
ル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号 51)

mp. 166-167°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.30(2H,d,5.9), 4.88(2H,br.s), 5.12(2H,s),  
6.60(1H,dd,7.3,8.1), 6.78(1H,d,8.1), 6.97(1H,ddd,1.5,7.3,8.1), 7.16(1H,  
d,7.3), 7.33(1H,dd,3.7,7.3), 7.40(3H,d,8.1), 7.83(1H,ddd,1.5,7.3,8.1), 7  
.94(2H,d,8.1), 8.03(1H,t,5.9), 8.55(1H,d,5.1), 9.62(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3334,1694,1632,158,1276,755.

【0112】

実施例 36

N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(ピリジン-2-イル)エトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号52)

mp. 146-148°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.04(2H,t,6.6), 4.23(2H,d,5.9), 4.36(2H,t,6.6), 4.88(2H,br.s), 6.60(1H,dd,7.3,8.1), 6.78(1H,d,8.1), 6.97(1H,dd,7.3,8.1), 7.15-7.30(3H,m), 7.34(2H,d,8.1), 7.69-7.77(2H,m), 7.92(2H,d,7.3), 8.50(1H,d,4.4), 9.62(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3330,1690,1633,1594,1524,1277,760.

【0113】

実施例 37

N-(2-アミノフェニル)-4-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号59)

mp. 138°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.47 (3H,s), 4.30 (2H,d,J=5.9), 5.07 (4H,s), 6.63 (1H,t,J=8.1), 6.80 (1H,d,J=7.34), 6.98 (1H,t,J=8.1), 7.18 (3H,d,J=7.3), 7.40 (2H,d,J=8.1), 7.71 (1H,t,J=8.1), 7.94 (2H d,J=8.1), 8.03 (1H,t,J=5.9), 9.66 (1H,s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1259,1634,1693,3335.

【0114】

実施例 38

N-(2-アミノフェニル)-4-[(2-ピリジン-3-イル)エトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号83)

mp. 120-125°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.91 (2H,t,J=6.60), 4.22 (4H,t,J=6.6), 4.89 (2H,s), 6.55-6.63 (1H,m), 6.78 (1H,dd,J=8.1,1.5), 6.97 (1H,t,J=6.6), 7.17 (1H,d,J=6.6), 7.33 (3H,d,J=8.1), 7.69 (1H,d,J=8.1), 7.79 (1H,t,J=6.6), 7.93 (2H,d,J=8.0), 8.43-8.49 (2H,m), 9.62 (1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1260,1655,1705,3234.

【0115】

実施例 39

N-(2-アミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イル)プロピルオキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号 84)

mp. 121-124°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.83-1.94(2H,m), 2.67(2H,t,7.3), 3.98(2H,t,6.6), 4.26(2H,d,5.9), 4.89(2H,br.s), 6.60(1H,dd,8.1,8.1), 6.78(1H,d,7.3), 6.97(1H,ddd,1.5,7.3,8.1), 7.16(1H,d,8.1), 7.29-7.33(1H,m), 7.37(1H,d,8.1), 7.64(1H,d,8.1), 7.81(1H,dd,5.9,6.6), 7.94(2H,d,8.1), 8.40-8.44(2H,m), 9.63(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3348,1696,1635,1523,1458,1302,1272,1141,1019,754,713.

【0116】

実施例 40

N-(2-アミノフェニル)-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号 92)

mp. 164-165°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.49(3H,s), 4.28(2H,d,J=6.6), 4.89(2H,s), 5.10(2H,s), 6.60(1H,t,J=6.6), 6.78(1H,d,J=8.1), 6.9(1H,t,J=7.3), 7.17(1H,d,J=7.3), 7.21-7.26(1H,m), 7.37(2H,d,J=8.1), 7.68(1H,d,J=6.6), 7.92-8.00(3H,m), 8.39(1H,d,J=4.4), 9.62(1H,s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1260,1630,1719,3332.

【0117】

実施例 41

N-(2-アミノフェニル)-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号 94)

mp. 164-165°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.46(3H,s), 4.27(2H,d,J=6.6), 4.88(2H,s), 5.05(2H,s), 6.59(1H,dt,J=8.1,1.5), 6.78(1H,dd,J=8.1,1.5), 6.97(1H,dt,J=7.3,1.5), 7.17(1H,d,J=7.3), 7.26(1H,d,J=8.1), 7.36(2H,d,J=8.1), 7.67(1H,d

d, J=8.1, 2.2), 7.93(3H, d, J=8.1), 8.45(1H, d, J=1.5), 9.62(1H, s).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1260, 1632, 1701, 3293.

【0118】

実施例 4 2

N-(2-アミノフェニル)-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号106)

mp. 159-169°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.30(2H, d, J=5.9), 5.00(2H, s), 5.13(2H, s), 6.61(1H, t, J=7.34), 6.79(1H, dd, J=8.1, 1.5), 6.98(1H, dt, J=7.3, 1.5), 7.17(1H, d, J=6.6), 7.39(2H, d, J=8.8), 7.47-7.52(1H, m), 7.91-7.96(3H, m), 8.08(1H, t, J=5.9), 8.40(1H, dd, J=4.4, 1.5), 9.64(1H, s).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1273, 1632, 1702, 3340.

【0119】

実施例 4 3

N-(2-アミノフェニル)-4-[(6-クロロピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号108)

mp. 180-185°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.24(2H, d, J=5.9), 4.89(2H, br. s), 5.10(2H, s), 6.60(1H, t, J=7.3), 6.78(1H, d, J=8.1), 6.97(1H, dt, J=8.1, 1.5), 7.16(1H, d, J=6.6), 7.37(2H, d, J=8.1), 7.56(1H, d, J=8.1), 7.85-8.02(4H, m), 8.44(1H, d, J=2.2), 9.62(1H, s).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1271, 1533, 1696, 3282, 3346.

【0120】

実施例 4 4

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-4-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号121)

mp. 180-183°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.30(2H, d, 6.6), 4.89(2H, s), 5.12(2H, s), 6.60(1H, dd, 7.3, 7.3), 6.78(1H, dd, 1.5, 7.3), 6.97(1H, ddd, 1.5, 7.3, 8.1), 7.16(1

H,d,7.3), 7.34(2H,d,5.9), 7.39(2H,d,8.1), 7.94(2H,d,8.1), 8.09(1H,t,5.9), 8.57(1H,d), 9.64(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3394,3290,1711,1645,1624,1535,1504,1321,1251,1138,1049,763.

【0121】

#### 実施例 4 5

N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(チオフェン-3-イル)エトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号136)

mp. 128-138°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.90(2H,t,J=7.3), 4.17-4.26(4H,m), 4.89(2H,s), 6.60(1H,t,J=8.1), 6.78(1H,d,J=6.6), 6.97(1H,t,J=7.3), 7.06(1H,d,J=5.1), 7.17(1H,d,J=7.3), 7.26(1H,s), 7.36(2H,d,J=8.1), 7.47(1H,t,J=2.2), 7.81(1H,t,J=5.9), 7.93(2H,d,J=8.1), 9.63(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1252,1638,1716,3314.

【0122】

#### 実施例 4 6

N-(2-アミノフェニル)-4-[(3-フェニルオキサゾール-5-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号141)

mp. 192-195°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.30(2H,d,J=5.9), 4.89(2H,s), 5.25(2H,s), 6.60(1H,t,J=6.6), 6.68(1H,d,J=8.1), 6.94(1H,t,J=7.3), 7.09(1H,s), 7.16(1H,d,J=7.3), 7.39(2H,d,J=8.1), 7.51(4H,d,J=2.2), 7.87-7.96(5H,m), 8.12(1H,t,J=5.9), 9.63(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1262,1630,1718,3292.

【0123】

#### 実施例 4 7

N-(2-アミノフェニル)-4-[(チアゾール-5-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号147)

mp. 168-175°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.28(2H,d,5.9), 4.91(2H,br.s), 5.30(2H,s),



6.60(1H,dd,7.3,7.3), 6.78(1H,d,8.1), 6.97(1H,dd,7.3,8.1), 7.16(1H,d,7.3), 7.36(2H,d,8.1), 7.91-8.00(4H,m), 9.09(1H,s), 9.63(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3346(br.), 1697, 1636, 1525, 1456, 1271, 873, 753.

【0124】

実施例 48

N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号148)  
mp. 130-133°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.32(3H,s), 3.07(2H,t,J=5.9), 4.15(2H,t,J=5.9), 4.25(2H,d,J=6.6), 4.89(2H,s), 6.60(1H,t,J=5.9), 6.78(1H,dd,J=7.3,1.5), 6.97(1H,dt,J=7.3,1.5), 7.16(1H,d,J=8.1), 7.35(2H,d,J=8.1), 7.83(1H,t,J=5.9), 7.94(2H,d,J=8.1), 8.85(1H,s), 9.62(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1270, 1635, 1691, 3350.

【0125】

実施例 49

N-(2-アミノフェニル)-4-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号152)  
mp. 130-135°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.49-1.78(3H,m), 1.83-2.01(3H,m), 2.30(3H,s), 2.85(2H,t), 3.74-3.94(2H,m), 4.25(2H,d,J=5.8), 6.55-6.62(3H,m), 6.78(1H,d,J=8.1), 6.97(1H,t,J=7.3), 7.16(1H,d,J=8.1), 7.37(2H,d,J=8.1), 7.79(1H,t,J=6.6), 7.93(2H,d,J=8.0), 9.66(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1263, 1648, 1702, 2722, 3323.

【0126】

実施例 50

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号153)  
mp. 145-155°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.73(2H,t,J=6.6), 2.36-2.63(13H,m), 4.00

(2H,t,J=6.6), 4.30(2H,d,J=5.8), 6.55-6.63(4H,m), 6.78(1H,d,J=6.6), 6.97(1H,t,J=7.3), 7.16(1H,d,J=7.3), 7.37(2H,d,J=8.7), 7.73(1H,t,J=5.9), 7.94(2H,d,J=8.0), 9.66(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1262,1701,2706,3341.

【0127】

#### 実施例 5 1

N-(2-アミノフェニル)-4-[(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号155)

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.50-1.60(1H,m), 1.88-2.00(1H,m), 2.44-2.54(1H,m), 3.41-3.47(1H,m), 3.56-3.77(3H,m), 3.85-4.04(2H,m), 4.25(2H,d,J=5.9Hz), 4.89(2H,s), 6.60(1H,dd,J=7.3,7.3Hz), 6.78(1H,d,J=8.1), 6.97(1H,dd,J=7.3,8.1Hz), 7.17(1H,d,J=8.1), 7.37(2H,d,J=8.1Hz), 7.81(1H,t,J=5.9Hz), 7.94(2H,d,J=8.1), 9.62(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3349,1695,1635,1523,1457,1259,754.

【0128】

#### 実施例 5 2

N-(2-アミノフェニル)-4-(フェノキシカルボニル)アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号12)

mp.174-175°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.36(2H,d,5.9), 4.90(2H,br.s), 6.60(1H,dd,7.3,7.3), 6.77(1H,dd,7.3,7.3), 6.98(1H,ddd,1.5,7.3,7.3), 7.05-7.24(4H,m), 7.39-7.46(4H,m), 7.97(2H,d,8.1), 8.41(1H,t,5.9), 9.65(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3443,3362,3313,1732,1706,1636,1527,1493,1458,1305,1217,748.

【0129】

#### 実施例 5 3

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)オキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド (表-1: 化合物番号81)

mp. 209°C(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.38(2H,d,6.6), 4.90(2H,br.s), 6.55-6.63(1

H,m), 6.78(1H,d,8.1), 7.00(1H,dd,7.3,7.3), 7.17(1H,d,8.8), 7.37-7.47(3H,m), 7.64(1H,d,8.8), 7.97(2H,d,8.1), 8.43(2H,d,3.1), 8.59(1H,t,5.9), 9.66(1H,br.s).

【0130】

#### 実施例 54

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)メトキシチオカルボニル]アミノメチルベンズアミド(表-1:化合物番号86)

(54-1) 3-ピリジルメタノール20mg(0.18mmol)を5mlの乾燥THFに溶解し、N,N'-チオカルボニルジイミダゾール30mg(0.16mmol)を室温で加えた。終夜攪拌した後、実施例1の工程(1-4)の化合物50mg(0.14mmol)を加えた。

【0131】

室温で一夜放置後、クロロホルム100mlを加え、水20mlで3回洗浄した。ついで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)で精製し、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[(ピリジン-3-イル)メトキシチオカルボニル]アミノメチルベンズアミド70mg(収率88%)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.45(9H,s), 4.73(2H,d,J=5.9Hz), 5.52(2H,s), 6.73-7.33(3H,m), 7.35-7.43(2H,m), 7.58-7.95(5H,m), 8.14-8.65(3H,m), 9.80(1H,s), 9.91(1H,t).

【0132】

(54-2) 工程(54-1)の化合物50mg(0.10mmol)をメタノール3mlに溶解した。4規定塩酸/ジオキサン溶液3mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。希水酸化ナトリウム水溶液にあげ塩酸を中和した後、クロロホルム10mlで3回抽出した。飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して34mg(収率87%)のN-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)メトキシチオカルボニル]アミノメチルベンズアミドを得た。

mp. 154-156°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.73(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.88(2H, s), 5.52(2H, s), 6.60(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.77(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.96(1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.29-7.41(3H, m), 7.83-7.95(3H, m), 8.50-8.56(1H, m), 8.65(1H, s), 9.62(1H, s), 9.93(1H, t).

【0133】

#### 実施例 55

N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(ピリジン-3-イルメチル)ウレイドメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号 88) の合成

(55-1) 3-ピコリルアミン (0.28 g, 2.6 mmol) の THF (10 ml) 溶液に室温で N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.42 g, 2.4 mmol) を加え、1 時間攪拌した。この溶液に室温で実施例 1 の工程 (1-4) で得られた化合物 (0.58 g, 1.8 mmol) を加え、3 時間攪拌した後、一晩放置した。

## 【0134】

水を加え希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール=10:1) で精製して、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル-4-[N'-(ピリジン-3-イルメチル) ウレイドメチル] ベンズアミド (0.77 g, 90%) を白色アモルファス状固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.46 (9H, s), 4.20 (2H, d, 5.1), 4.28 (2H, d, 4.3), 6.1-6.3 (2H, bm), 7.0-7.25 (4H, m), 7.33 (1H, d, 7.3), 7.49-7.54 (2H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.28 (1H, br. s), 8.39 (1H, d, 5.1), 9.65 (1H, br. s).

## 【0135】

(55-2) 工程 (55-1) で得た化合物 (0.63 g, 1.32 mmol) のジオキサン (4 ml) -メタノール (2 ml) 溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン (4 ml) を加え、室温 2 時間で攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル-メチルエチルケトンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(ピリジン-3-イルメチル) ウレイドメチル] ベンズアミド (0.37 g, 74.7%) を褐色固体として得た。

## 【0136】

mp. 167-175°C.

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.27 (2H, d, 5.9), 4.31 (2H, d, 5.9), 4.89 (2H, br. s), 6.57-6.63 (3H, m), 6.78 (1H, d, 8.1), 6.97 (1H, dd, 7.3, 8.1), 7.17 (1H, d, 7.3), 7.32-7.38 (3H, m), 7.66 (1H, d, 8.1), 7.93 (2H, d, 8.1), 8.44 (1H, d, 5.1), 8.49 (1H, d, 2.1), 9.63 (1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3344,3241,1645,1560,1527,1505,1283,751,708.

【0137】

実施例55に記載と同様の方法により、実施例56から実施例59の化合物を合成した。以下に、化合物の融点 (mp.)、<sup>1</sup>H NMR、IRの測定値を示す。

実施例56

N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(3-アミノフェニル)ウレイドメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号24)

mp. 206-208°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.35(2H,d,J=5.9Hz), 4.93(4H,br.s), 6.13(1H,d,J=7.3Hz), 6.51-6.62(3H,m), 6.74-6.98(3H,m), 7.12-7.18(1H,m), 7.41(2H,d,J=8.1Hz), 7.94(2H,d,J=8.1Hz), 8.28(1H,s), 9.61(1H,s).

【0138】

実施例57

N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(ピリジン-3-イル)ウレイドメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号87)

mp. 187-190°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.39(2H,d,5.9), 4.89(2H,br.s), 6.59(1H,d,7.3,7.3), 6.77(1H,d,6.6), 6.88(1H,t,5.9), 6.97(1H,ddd,1.5,6.6,7.3), 7.16(1H,d,8.1), 7.26(1H,dd,4.4,8.1), 7.42(2H,d,8.8), 7.95(2H,d,8.1), 7.89-7.96(1H,m), 8.12(1H,dd,1.5,4.4), 8.56(1H,d,3.0), 8.85(1H,s), 9.62(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3248,1663,1541,1423,1280,1054.

【0139】

実施例58

N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(3-アミノフェニル)チオウレイドメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号25)

mp. 123°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.80(2H,d,J=5.1Hz), 4.87(2H,s), 5.12(2H,s), 6.36(1H,dd,J=1.5,8.1Hz), 6.48-6.63(3H,m), 6.78(1H,d,J=6.6Hz), 6.94-7.00(2H,m), 7.17(1H,d,J=8.1Hz), 7.42(2H,d,J=8.1Hz), 7.92-8.01(3H,m), 9.46(1

H,s), 9.61(1H,s).

【0140】

#### 実施例59

N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(3-ニトロフェニル)チオウレイドメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号20)

mp. 160°C(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.87(2H,d,J=5.1Hz), 7.27-7.33(3H,m), 7.46-7.63(5H,m), 7.89-7.95(2H,m), 8.05(2H,d,J=8.1Hz), 8.70(1H,s), 8.84(1H,t,J=8.9Hz), 10.37(1H,s).

【0141】

#### 実施例60

N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(N-(ピリジン-3-イルアセチル)アミノ)エチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号77)の合成

(60-1) テレフタルアルデヒド酸3.40g(22.6mmol)のトルエン(25ml)懸濁液にチオニルクロライド(4ml)を加え、2時間加熱攪拌した。放冷後、溶媒を留去し得られた残渣をTHF(50ml)に溶解し、酸クロライドを調製した。実施例1の工程(1-2)の化合物4.16g(20.0mmol)のTHF(10ml)溶液にトリエチルアミン(6ml, 42.8mmol)を加え、さらに先に調製した酸クロライドを氷冷下30分かけて滴下した。

【0142】

5時間攪拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製し、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-ホルミルベンズアミド3.42g(収率50.2%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.52(9H,s), 6.77(1H,br.s), 7.16-7.18(2H,m), 7.23-7.26(1H,m), 7.88(1H,d,J=8.8Hz), 7.98(2H,d,J=8.8Hz), 8.13(2H,d,J=8.8Hz), 9.57(1H,br.s), 10.11(1H,br.s).

IR(KBr)cm-1: 3326,3251,1707,1696,1659,1603,1165.

【0143】

(60-2) 工程(60-1)で得られた化合物3.0g(8.82mmol)およびエトキシカルボニルメチルトリフェニルホスファイト4.5g(12.9mmol)のトルエン(10ml)懸濁液を窒素気流下80℃で、5.5時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=20:1)で精製し、エチル 4-(N-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル)アミノカルボニルシンナメート3.3g(収率91.1%)を黄色アモルファス状固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35(3H,t,J=7.3Hz), 1.52(9H,s), 4.28(2H,q,J=7.3Hz), 6.52(1H,d,J=15.1Hz), 6.80(1H,br.s), 7.16-7.25(3H,m), 7.61(2H,d,J=8.1Hz), 7.71(1H,d,J=15.1Hz), 7.82(1H,d,7.3), 7.98(2H,d,J=8.1Hz), 9.34(1H,br.s).

【0144】

(60-3) 工程(60-2)で得られた化合物2.50g(6.09mmol)のTHF(30ml)-メタノール(40ml)溶液に窒素気流下10%Pd/C(含水,0.5g)を加えた後、水素気流下30分間攪拌した。窒素置換した後、触媒を濾過した。濾液の溶媒を留去して得た残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することによりN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(2-エトキシカルボニル)エチルベンズアミド2.23g(収率88.8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.25(3H,t,J=7.3Hz), 1.52(9H,s), 2.65(2H,t,J=7.3Hz), 3.02(2H,t,J=7.3Hz), 4.13(2H,q,J=7.3Hz), 6.77(1H,br.s), 7.16-7.33(5H,m), 7.78(1H,d,J=8.1Hz), 7.89(2H,d,J=8.8Hz), 9.06(1H,br.s).

【0145】

(60-4) 工程(60-3)で得られた化合物2.21g(5.36mmol)のメタノール(10ml)-水(15ml)懸濁液に水酸化リチウム1水和物0.37g(8.82mmol)を加え、40℃で3時間攪拌した。放冷後1



0%塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(2-カルボキシエチル)ベンズアミド1.87g(収率90.8%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta \text{ ppm: } 1.45(9\text{H}, \text{s}), 2.59(2\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 2.91(2\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.13-7.20(2\text{H}, \text{m}), 7.40(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.54(2\text{H}, \text{dd}, J=7.3, 2.1), 7.88(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 8.66(1\text{H}, \text{br s}), 8.66(1\text{H}, \text{br s}), 9.79(1\text{H}, \text{br s}).$

## 【0146】

(60-5) 工程(60-4)で得られた化合物0.12g(0.3mmol)のベンゼン(5ml)懸濁液にトリエチルアミン0.1ml(0.7mmol)およびモレキュラーシーブ4A0.3gを加え、窒素気流下0.5時間攪拌した。この溶液にジフェニルホスホリルアジド0.15ml(0.7mmol)を加え、2時間加熱還流した。放冷後、ベンジルアルコール0.4ml(3.8mmol)を加え、さらに2.5時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄した。

## 【0147】

有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1)で精製することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノエチルベンズアミド129mg(88%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm: } 1.51(9\text{H}, \text{s}), 2.89(2\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 3.45-3.54(2\text{H}, \text{m}), 4.8(1\text{H}, \text{m}), 5.10(2\text{H}, \text{s}), 6.76(1\text{H}, \text{br s}), 7.20-7.38(10\text{H}, \text{m}), 7.79(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.89(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 9.10(1\text{H}, \text{br s}).$

## 【0148】

(60-6) 工程(60-5)で得られた化合物129mg(0.26mmol)のメタノール(10ml)溶液に窒素気流下10%Pd/C(含水, 0.05g)を加え、水素気流下2時間攪拌した。触媒を留去した後、乾燥することにより

より得られた残渣をジクロロメタン (5 ml) に溶解した。この溶液に 3-ピリジン酢酸塩酸塩 0.18 g (1.04 mmol) を加え、さらにトリエチルアミン 0.28 g (2.0 mmol) を加えて氷冷した。氷冷下、2-クロロ-N, N'-ジメチルイミダゾリニウムクロライド 0.17 g (1.0 mmol) を加え、2 時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[2-(N-(ピリジン-3-イルアセチル)アミノ)エチル]ベンズアミド 50 mg (収率 40%) を無色油状物として得た。

## 【0149】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48(9H, s), 2.80(2H, t, J=6.6Hz), 3.42(2H, m), 3.52(2H, s), 6.33(1H, t-like, J=5.9Hz), 7.09(2H, d, J=8.1Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.24(1H, dd, J=4.4, 7.3Hz), 7.41(1H, dd, J=3.7, 5.9Hz), 7.50(1H, s), 7.58(1H, dd, J=1.5, 5.9Hz), 7.69(1H, dd, J=3.7, 5.9Hz), 7.75(2H, d, J=8.1Hz), 8.22(1H, d, J=2.1Hz), 8.44(1H, dd, J=1.5, 4.4Hz), 9.49(1H, br. s).

## 【0150】

(60-7) 工程 (60-6) の化合物 50 mg (0.10 mmol) のジオキサン (2 ml) -メタノール (1 ml) 溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン (2 ml) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣を乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(N-(ピリジン-3-イルアセチル)アミノ)エチル]ベンズアミド 22 mg (収率 59%) をアモルファス状固体として得た。

## 【0151】

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.7-2.9(4H, m), 3.42(2H, s), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.29-7.32(3H, m), 7.59(1H, d, J=8.1Hz), 7.89(1H, d, J=8.1Hz), 8.22(1H, t-like), 8.41-8.43(2H, m), 9.62(1H, br. s).

## 【0152】

## 実施例61

N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(N-(3-ピコリル)アミノカルボニル)エチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号80)の合成

(61-1) 実施例60の工程(60-4)で得られた化合物0.58g(1.5mmol)のジクロロメタン(5ml)懸濁液に、3-ピコリルアミン0.22g(2.0mmol)およびトリエチルアミン0.56ml(4.0mmol)を加えた。氷冷下、2-クロロ-N,N'-ジメチルイミダゾリニウムクロライド0.39g(2.0mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液を加え、1.5時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。

## 【0153】

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1)で精製することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[2-(N-(3-ピコリル)アミノカルボニル)エチル]ベンズアミド0.71g(収率94%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm: } 1.45(9\text{H}, \text{s}), 2.42(2\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 2.98(2\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 4.32(2\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 6.44(1\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 7.14-7.27(5\text{H}, \text{m}), 7.48-7.57(3\text{H}, \text{m}), 7.63-7.68(3\text{H}, \text{m}), 7.90(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 8.43(1\text{H}, \text{dd}, J=1.4, 4.4\text{Hz}), 9.86(1\text{H}, \text{br.s}).$

## 【0154】

(61-2) 工程(61-1)の化合物0.70g(1.47mmol)のジオキサン(5ml)溶液に4規定塩酸-ジオキサン(5ml)を加え、さらにメタノール(2ml)を加えて室温で2時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(N-(3-ピコリル)アミノカルボニル)エチル]ベンズアミド0.42g(収率76.3%)を乳白色固

体として得た。

【0155】

mp. 168-170°C.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.47-2.53(2H,m), 2.93(2H,t,J=7.3Hz), 4.27(2H,d,J=5.9Hz), 4.90(2H,br.s), 6.60(1H,dd,J=7.3,7.3Hz), 6.78(1H,d,J=8.1Hz), 6.97(1H,dd,J=6.6,7.3Hz), 7.16(1H,d,J=6.6Hz), 7.28-7.35(1H,m), 7.33(2H,d,J=8.1Hz), 7.49(1H,dd,J=2.1,5.9Hz), 7.89(2H,d,J=8.1Hz), 8.39-8.44(3H,m), 9.62(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3313,1641,1523,1457,1300,748,713.

【0156】

#### 実施例 62

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)メチルアミノカルボニルオキシ]メチルベンズアミド(表-1:化合物番号85)の合成

(62-1) メチル 4-ヒドロキシメチルベンゾエート(1.99g, 12.0mmol)のTHF(20ml)溶液に室温でN,N'-カルボニルジイミダゾール1.78g(11.0mmol)を加え、1時間攪拌した。この溶液に室温で3-ピコリルアミン1.08g(10.0mmol)を加え、3.5時間攪拌した後、一晩放置した。これに水を加え希釈した後、酢酸エチルで抽出した。

【0157】

有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-(4-メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル-3-ピコリルアミン2.76g(収率91.9%)を白色ワックス状固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.91(3H,s), 4.40(2H,d,J=5.9Hz), 5.18(2H,s), 5.5(1H,br.s), 7.24-7.28(1H,m), 7.40(2H,d,J=8.1Hz), 7.65(1H,d,J=7.3Hz), 8.02(2H,d,J=8.8Hz), 8.50-8.53(2H,m).

【0158】

(62-2) 工程(62-1)の化合物2.40g(8.0mmol)のメタノール(10ml)-水(20ml)懸濁液に、水酸化リチウム1水和物0.42g(10.0mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。10%塩酸水溶液を加え、酸性(pH2~4)にした後、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-(4-カルボキシ)ベンジルオキシカルボニル-3-ピコリルアミン1.83g(収率79.9%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta \text{ ppm: } 4.24(2\text{H}, d, J=5.9\text{Hz}), 5.13(2\text{H}, s), 7.33-7.38(1\text{H}, m), 7.46(2\text{H}, d, J=8.1\text{Hz}), 7.94(2\text{H}, d, J=8.1\text{Hz}), 7.95-8.01(1\text{H}, m), 8.46(1\text{H}, d, J=5.1\text{Hz}), 8.49(1\text{H}, d, J=1.5\text{Hz}), 13.0(1\text{H}, \text{br. s}).$

## 【0159】

(62-3) 工程(62-2)の化合物1.26g(4.4mmol)のジクロロメタン(20ml)懸濁液にオキザリルクロライド1.0ml(11.4mmol)を徐々に加え、更にDMFを数滴加えた後室温で10分間、さらに40℃で30分間攪拌した。放冷後、溶媒を留去し、更にトルエンで過剰のオキザリルクロライドを留去した。この残渣にジクロロメタン(10ml)を加えた後、氷冷し、さらに実施例1の工程(1-2)で得られた化合物0.83g(4.0mmol)のジクロロメタン(8ml)-ピリジン(8ml)溶液を滴下した後、室温まで昇温させながら7時間攪拌し、一晚放置した。

## 【0160】

飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣にトルエンを加え、さらに過剰のピリジンを共沸した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することによりN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[(ピリジン-3-イル)メチルアミノカルボニルオキシ]メチルベンズアミド1.40g(収率73.4%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm: } 1.51(9\text{H}, s), 4.40(2\text{H}, d, J=5.9\text{Hz}), 5.19(2\text{H}, s), 5.56(1\text{H}, m), 7.07(1\text{H}, \text{br. s}), 7.14-7.31(4\text{H}, m), 7.43(2\text{H}, d, J=8.1\text{Hz}), 7.65(1\text{H}, d, J=8.1\text{Hz}), 7.76(1\text{H}, d, J=7.3\text{Hz}), 7.95(2\text{H}, d, J=8.1\text{Hz}), 8.52(2\text{H}, d, J=4.1\text{Hz}), 9.32(1\text{H}, \text{br. s}).$

## 【0161】

(62-4) 工程(62-3)の化合物1.00g(2.10mmol)のジオキサン(10ml)-メタノール(2ml)溶液に室温で4N塩酸-ジオキサン(9ml)を加えて2時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル-メチルエチルケトン(1:1)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去し、得られた残渣にメタノール-ジイソプロピルエーテルを加え、生成した固体を濾取、乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-[ピリジン-3-イル]メチルアミノカルボニルオキシ]メチルベンズアミド0.79g(定量的)を白色固体として得た。

mp. 139-141°C

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.25(2H, d, J=5.9Hz), 4.90(2H, s), 5.13(2H, s), 6.60(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 7.17(1H, d, J=7.3Hz), 7.36(1H, dd, J=4.4, 8.1Hz), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.67(1H, d, J=8.1Hz), 7.97(2H, d, J=7.3Hz), 7.9-8.0(1H, m), 8.46(1H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 8.49(1H, d, J=2.1Hz), 9.65(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3326(br), 1694, 1637, 1526, 1458, 1147, 750, 712.

## 【0162】

## 実施例63

N-(2-アミノフェニル)-4-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノカルボニルオキシ]メチルベンズアミド(表-1:化合物番号146)の合成

実施例62に記載と同様の方法により合成した。

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.80-1.89(2H, m), 2.94-3.02(2H, m), 3.98(2H, t, J=7.3Hz), 4.88(2H, s), 5.11(2H, s), 6.55-6.63(1H, m), 6.76-6.97(3H, m), 7.10-7.18(2H, m), 7.43-7.48(3H, m), 7.61(1H, s), 7.98(2H, d, J=8.1Hz), 9.66(1H, s).

## 【0163】

## 実施例64

N-(2-アミノフェニル)-4-(フェニルアセチルアミノ)ベンズアミド (表-1: 化合物番号2)

(64-1) 実施例1の工程(1-2)で得た化合物(4.16g, 20.0 mmol)のジクロロメタン(30ml)溶液にトリエチルアミン(4.2ml, 30.0 mmol)を加え、さらに氷冷下、4-ニトロベンゾイルクロライド(4.00g, 21.6 mmol)のジクロロメタン(10ml)溶液を徐々に加えた後、7時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。

【0164】

有機層を1規定塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-ニトロベンズアミド(7.02g, 98.3%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.53(9H,s), 7.17-7.29(4H,m), 7.85(1H,br.d,J=7.3Hz), 8.17(2H,d,J=8.8Hz), 8.32(2H,d,J=8.8Hz), 9.88(1H,br.s).

【0165】

(64-2) 工程(64-1)で得た化合物(6.00g, 16.8 mmol)のTHF(20ml)-メタノール(20ml)混合溶液に窒素気流下10% Pd/C(含水, 0.6g)を加え、水素気流下1.5時間攪拌した。水素の吸収が停止した後、触媒を濾別、溶媒を留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、得られた固体を濾取、乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-アミノベンズアミド(4.74g, 86.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.46(9H,s), 5.84(2H,s), 6.61(2H,d,J=8.8Hz), 7.10-7.18(2H,m), 7.46-7.55(2H,m), 7.68(2H,d,J=8.8Hz), 8.67(1H,s), 9.49(1H,s).

【0166】

(64-3) 工程(64-2)で得た化合物1.6g(4.88 mmol)の塩化メチレン溶液(15ml)に、ピリジン0.8ml(9.9 mmol)、フェニルアセチルクロライド0.96ml(7.26 mmol)を加え1日間攪拌

した。反応終了後、水を加え、析出した結晶を濾取し、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(フェニルアセチルアミノ)ベンズアミド1.66g(76%)を得た。

【0167】

(64-4) 工程(64-3)で得た化合物1g(2.24mmol)のアセトニトリル溶液(25ml)に室温でヨードトリメチルシラン0.88ml(6.18mmol)を加え3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮し得られた残留物をメタノールから再結晶して、N-(2-アミノフェニル)-4-(フェニルアセチルアミノ)ベンズアミド0.29g(38%)を白色結晶として得た。

【0168】

mp. 232-237°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.69(2H,s), 4.90(2H,s), 6.60(1H,t,J=7.35), 6.77(1H,d,J=7.35), 6.96(1H,t,J=7.35), 7.15(1H,d,J=7.35), 7.22-7.35(5H,m), 7.72(2H,d,J=8.80), 7.95(2H,d,J=8.80), 9.57(1H,s), 10.43(1H,s)

IR(KBr): 2937, 2764, 1660, 1598, 1506, 1459.

【0169】

実施例64と同様の方法により、実施例65から実施例76の化合物を合成した。以下に、化合物の融点(mp.)、<sup>1</sup>H NMR、IRの測定値を示す。

実施例65

N-(2-アミノフェニル)-4-(4-フェニルブタノイル)アミノメチルベンズアミド(表-1:化合物番号4)

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.91(2H,hep,J=7.3Hz), 2.37(2H,t,J=7.3Hz), 2.64(2H,t,J=7.3Hz), 5.0(2H,br.s), 6.61(1H,t,7Hz), 6.79(1H,dd,J=1.5, 8.1Hz), 6.97(1H,t,J=7Hz), 7.1-7.4(6H,m), 7.71(2H,d,J=8.8Hz), 7.94(2H,d,J=8.8Hz), 9.57(1H,s), 10.15(1H,s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3344, 1687, 1603, 1542, 1460, 1315, 1033, 842, 737.

【0170】

実施例66

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-クロロフェニルアセチル)アミノ]



ベンズアミド (表-1: 化合物番号15)

mp. >250°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.72(2H,s), 7.29-7.43(8H,m), 7.77(2H,d, J=8.80), 8.00(2H,d, J=8.80), 10.29(1H,s), 10.52(1H,s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3300, 2868, 1664, 1638, 1520.

【0171】

実施例67

N-(2-アミノフェニル)-4-[(2-ニトロフェニルアセチル)アミノ]  
ベンズアミド塩酸塩 (表-1: 化合物番号19の塩酸塩)

mp. >250°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.20(2H,s), 7.20-7.30(3H,m), 7.40-7.45(1H,m), 7.60(2H,d), 7.71-7.77(3H,m), 8.02-8.10(4H,m), 10.27(1H,br.s), 10.64(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3263, 1676, 1647, 1518, 1184, 759.

【0172】

実施例68

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-ニトロフェニルアセチル)アミノ]  
ベンズアミド (表-1: 化合物番号21)

mp. 222-226°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.90(2H,s), 4.96(2H,br.s), 6.60(1H,dt, J=1.47, 6.61), 6.78(1H,dd, J=1.47, 6.61), 6.97(1H,dt, J=1.47, 6.61), 7.15(1H,dd, J=1.47, 6.61), 7.63(2H,d, J=8.80), 7.71(2H,d, J=8.80), 7.95(2H,d, J=8.80), 8.22(2H,d, J=8.80), 9.59(1H,s), 10.54(1H,s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3395, 3334, 1671, 1630, 1519, 1346.

【0173】

実施例69

N-(2-アミノフェニル)-4-[(2-アミノフェニルアセチル)アミノ]  
ベンズアミド (表-1: 化合物番号22)

mp. 177-182°C(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.54(2H,s), 4.88(2H,br.s), 5.09(2H,br.s), 6.55(1H,dd,6.6,7.3), 6.59(1H,dd,7.3,7.3), 6.68(1H,d,7.3), 6.78(1H,d,7.3), 6.96(2H,dd,7.3,7.3), 7.06(1H,d,6.6), 7.15(1H,d,7.3), 7.71(2H,d,8.8), 7.95(2H,d,8.8), 9.57(1H,br.s), 10.39(1H,br.s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3374,3256(br.),1683,1597,1503,1317,1262,1180,1153,747.

【0174】

実施例70

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-アミノフェニルアセチル)アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号26)

mp. 219-226°C(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.46(2H,s),4.93(4H,br.s),6.52(2H,d,J=8.07),6.59(1H,dt,J=1.47,7.34),6.77(1H,dd,J=1.47,7.35),6.97(1H,dt,J=1.47,7.35),6.99(2H,d,J=8.07),7.15(1H,dd,J=1.47,7.35),7.70(2H,d,J=8.80),7.93(2H,d,J=8.80)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3278,3032,1675,1628,1516.

【0175】

実施例71

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号32)

mp. >250°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.62(2H,s),3.74(3H,s),6.90(2H,d,J=8.80),7.26(2H,d,J=8.80),7.30(3H,m),7.39(1H,m),7.77(2H,d,J=8.80),7.99(2H,d,J=8.80),10.26(1H,s),10.44(1H,s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3300,2759,1670,1638,1514,1250.

【0176】

実施例72

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニルアセチル)アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号157)

mp. 140°C.

$^1\text{H}$  NMR(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.04(6H,s), 3.67(2H,s), 7.16(2H,d,  $J=8.08$ ), 7.29-7.40(6H,m), 7.76(2H,d,  $J=8.80$ ), 7.99(2H,d,  $J=8.80$ ), 10.29(1H,s), 10.47(1H,s)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3244, 2951, 2639, 1647, 1599, 1507.

【0177】

### 実施例 73

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)アミノ]ベンズアミド (表-1: 化合物番号43)

mp.  $>250^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.84(2H,s), 6.89(1H,t,  $J=7.35$ ), 7.00(1H,d,  $J=7.35$ ), 7.11(1H,t,  $J=7.35$ ), 7.25(1H,d,  $J=7.35$ ), 7.57(2H,d,  $J=8.80$ ), 7.71(2H,d,  $J=8.80$ ), 7.73(2H,d,  $J=8.80$ ), 7.97(2H,d,  $J=8.80$ ), 9.87(1H,s), 10.54(1H,s)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 1664, 1605, 1521, 1327, 1119.

【0178】

### 実施例 74

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-2-イル)アセトアミノ]ベンズアミド2塩酸塩 (表-1: 化合物番号54の塩酸塩)

mp.  $154-175^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.60(2H,s), 7.30-7.46(3H,m), 7.56(1H,d,  $J=7.35$ ), 7.79(2H,d,  $J=8.80$ ), 7.95(1H,t,  $J=6.61$ ), 8.01(1H,d,  $J=7.35$ ), 8.11(2H,d,  $J=8.80$ ), 8.49(1H,t,  $J=7.35$ ), 8.87(1H,d,  $J=5.14$ ), 10.46(1H,s).

【0179】

### 実施例 75

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)アセトアミノ]ベンズアミド2塩酸塩 (表-1: 化合物番号68の塩酸塩)

mp.  $182-189^\circ\text{C}$  (dec.).

$^1\text{H}$  NMR(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.12(2H,s), 7.29-7.59(4H,m), 7.80(2H,d,  $J=8.80$ ), 8.05(1H,m), 8.11(2H,d,  $J=8.80$ ), 8.57(1H,d,  $J=8.08$ ), 8.85(1H,d,  $J=5.15$ ), 8.95(1H,s), 10.25(1H,s), 10.48(1H,s).

【0180】

実施例 76

N-(2-アミノフェニル)-4-[(3-(ピリジン-3-イル)プロパノイル)アミノ]ベンズアミド (表-1: 化合物番号69)

mp. 184-186°C.

$^1\text{H}$  NMR(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.80(2H, t,  $J=7.34$ ), 3.08(2H, t,  $J=7.34$ ), 6.87(1H, t,  $J=8.07$ ), 6.99(1H, dd,  $J=1.47, 8.07$ ), 7.11(1H, dt,  $J=1.47, 8.07$ ), 7.25(1H, d,  $J=8.07$ ), 7.70(2H, d,  $J=8.80$ ), 7.77(1H, dd,  $J=5.87, 8.07$ ), 7.96(2H, d,  $J=8.80$ ), 8.22(1H, d,  $J=8.07$ ), 8.75(1H, d,  $J=1.47$ ), 9.83(1H, s), 10.25(1H, s).

【0181】

#### 実施例 77

N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルベンズアミド(表-1: 8番)の合成

(77-1) テレフタル酸モノメチル(13.0g, 72.2mmol)のトルエン(100ml)懸濁液にチオニルクロライド(10ml)を室温で滴下した。80℃で3時間攪拌した後、溶媒および過剰のチオニルクロライドを留去した。得られた残渣をジオキサン(100ml)に懸濁させた後、2-ニトロアニリン(9.98g, 72.2mmol)を加え、4時間加熱還流した。

【0182】

冷却後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、N-(2-ニトロフェニル)-4-メトキシカルボニルベンズアミド(20.3g, 収率93.7%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.91(3H, s), 7.43-7.49(1H, m), 7.76-7.78(2H, m), 8.03(1H, d,  $J=8.1$ ), 8.08(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.14(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.94(1H, s).

【0183】

(77-2) 工程(77-1)で得られた化合物(4.24g, 14.12mmol)のTHF(50ml)-メタノール(50ml)混合溶液に、窒素気流下10%Pd/C(0.4g)を加えた後、水素気流下で1.5時間攪拌した。触媒をろ過後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノールで洗浄することによりN-(2-アミノフェニル)-4-メトキシカルボニルベンズアミド(3.4g, 収率87.5%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.90(3H, s), 4.95(2H, s), 6.60(1H, dd,  $J=7.3, 8.1$ ), 6.78(1H, d,  $J=7.3$ ), 6.99(1H, dd,  $J=7.3, 7.3$ ), 7.17(1H, d,  $J=7.3$ ), 8.08(2H,

d, J=8.1), 8.11(2H, d, J=8.1), 9.85(1H, s)

【0184】

(77-3) 工程(77-2)で得られた化合物(2.71g, 10.0mmol)のジオキサン(100ml)-水(50ml)溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下で加えた後、さらにジ-tert-ブチルジカーボネート(2.62g, 12.0mmol)のジオキサン(40ml)溶液を滴下した。室温で4時間攪拌後、一晚放置した。飽和食塩水及び酢酸エチルを加え二層に分離した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄した後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル-4-メトキシカルボニルベンズアミド(3.54g, 95.7%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.44(9H, s), 3.90(3H, s), 7.12-7.24(2H, m), 7.55-7.58(2H, m), 8.09(2H, d, J=8.8Hz), 8.10(2H, d, J=8.8Hz), 8.72(1H, s), 10.00(1H, s).

【0185】

(77-4) 工程(77-3)で得た化合物(3.00g, 8.10mmol)のメタノール(50ml)-0.5規定水酸化リチウム水溶液(25ml)懸濁液を40℃で5時間加温攪拌した。メタノールを留去した後、得られた残渣に1規定塩酸水溶液を加え、さらに酢酸エチルで抽出した。有機層を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、テレフタル酸 モノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノアニリド(2.24g, 77.6%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.45(9H, s), 7.12-7.21(2H, m), 7.53-7.58(2H, m), 8.06(2H, d, J=8.8Hz), 8.10(2H, d, J=8.8Hz), 8.71(1H, s), 9.97(1H, s).

【0186】

(77-5) 工程(77-4)で得た化合物(0.20g, 0.56mmol)のジクロロメタン(4ml)懸濁液にベンジルアミン(0.14g, 1.3mmol)を加え、さらにトリエチルアミン(0.21ml, 1.5mmol)を

加えた。この溶液に氷冷下 2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムクロライド 0.25 g (1.48 mmol) を加え、さらに氷冷下 1 時間、室温で 1 時間攪拌した。クロロホルムで希釈した後、水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。

## 【0187】

有機層を飽和食塩水洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し、得られた固体をエチルエーテルで洗浄することにより、N-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルベンズアミド (279 mg, 62.6%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.45(9H, s), 4.52(2H, d, J=5.8Hz), 7.13-7.28(4H, m), 7.34-7.35(3H, m), 7.56(2H, d, J=8.1Hz), 8.05(4H, s), 8.71(1H, br. s), 9.23(1H, t), 9.94(1H, s).

## 【0188】

(77-6) 工程(77-5)で得た化合物(151 mg, 0.339 mmol)に4規定塩酸-ジオキサン溶液(5 ml)を室温に加え、4時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチル/飽和重曹水で分離し、析出した沈澱を除いた後に水層をさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣にエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取、乾燥することによりN-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルベンズアミド(78 mg, 67%)を白色固体として得た。

mp. 239-241°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.51(2H, s), 4.93(2H, br. d), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.95(1H, dd, J=7.3, 8.3Hz), 7.18(1H, d), 7.23-7.35(5H, m), 8.01, 8.07(4H, d, J=8.8Hz), 9.22(1H, br. t), 9.81(1H, br. s).

## 【0189】

実施例77に記載と同様の方法により、実施例78の化合物を合成した。以下に、化合物の融点(mp.)、<sup>1</sup>H NMR、IRの測定値を示す。

## 【0190】

実施例 78

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-フェニルエチル)アミノ]カルボニルベンズアミド (表-1: 化合物番号9)

mp. 237-240°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.87(2H, t, 7.3), 3.51(2H, dt, 5.9, 7.3), 4.94(2H, br. s), 6.60(1H, dd, 7.3, 7.3), 6.78(1H, d, 7.3), 6.98(1H, dd, 7.3, 7.3), 7.15-7.34(6H, m), 7.93(2H, d, 8.1), 8.04(2H, d, 8.1), 8.73(1H, t, 5.1), 9.76(1H, br. s).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3396, 3320, 1625, 1602, 1539, 1458, 1313, 699.

【0191】

実施例 79

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-ニトロフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド (表-1: 化合物番号158) の合成

(79-1) 実施例64の工程(64-2)で得られた化合物3g (9.2 mmol)、4-ニトロフェノキシ酢酸2.16g (11.0 mmol)のDMF溶液(7ml)にジシクロヘキシルカルボジイミド2.82g (13.8 mmol)のDMF溶液(5ml)、触媒量のN,N-ジメチルアミノピリジンを加え1日間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過し、溶媒を留去した。

【0192】

得られた残留物をクロロホルムから再結晶し、N-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[(4-ニトロフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド2.34gを得た(収率50%)。

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.45(9H, s), 4.97(2H, s), 7.12-7.26(3H, m), 7.23(2H, d, J=8.80), 7.53(1H, dt, J=2.20, 7.35), 7.79(2H, d, J=8.80), 7.95(2H, d, J=8.80), 8.25(2H, d, J=8.80), 8.71(1H, s), 9.79(1H, s), 10.52(1H, s).

【0193】

(79-2) 工程(79-1)で得られた化合物0.7g (1.38 mmol)のアセトニトリル溶液(10ml)に室温でヨードトリメチルシラン1.26



ml (8.85 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮し、酢酸エチルを加え 20 分間攪拌し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をメチルエチルケトンに溶解し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物を酢酸エチルで洗浄し、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-ニトロフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド 0.22 g を白色結晶として得た (収率 39%)。

mp. 212-215°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.97 (2H, s), 6.88 (1H, t, J=7.35), 6.99 (1H, d, J=7.35), 7.11 (1H, t, J=7.35), 7.23 (2H, d, J=8.80), 7.24 (1H, 1H, m), 7.77 (2H, d, J=8.80), 8.00 (2H, d, J=8.80), 8.25 (2H, d, J=8.80), 9.89 (1H, s), 10.52 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3382, 3109, 1650, 1591, 1508, 1341.

【0194】

#### 実施例 80

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-アミノフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド (表-1: 化合物番号 159) の合成

実施例 79 の工程 (79-1) で得られた化合物 1.41 g (2.78 mmol) のメタノール (15 ml) - THF (25 ml) 溶液に 10% Pd-C を加え水素雰囲気下室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾過し溶媒を濃縮後、ジイソプロピルエーテルでスラッシングして、N-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[(4-アミノフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド 1.1 g を得た。

【0195】

これをアセトニトリル 15 ml に溶解し、ヨードトリメチルシラン 0.74 ml (5.20 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮しメチルエチルケトンで洗浄して、N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-アミノフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド 0.86 g を得た。(収率 83%)

mp. (amorphous).

$^1\text{H}$  NMR(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.82(2H,s), 7.13(2H,d,  $J=8.80$ ), 7.30-7.48(6H, m), 7.82(2H,d,  $J=8.80$ ), 8.03(2H,d,  $J=8.80$ ), 10.34(1H,s), 10.46(1H,s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2873, 2590, 1680, 1602, 1505, 1243.

【0196】

#### 薬理試験例1

##### A2780細胞に対する分化誘導作用試験

アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性の上昇は、ヒト大腸癌細胞の分化の指標として知られており、例えば酪酸ナトリウムがALP活性を上昇させることが知られている [Youngら; Cancer Res.、45、2976 (1985)、Moritaら; Cancer Res.、42、4540 (1982)]。そこでALP活性を指標に分化誘導作用の評価を行った。

【0197】

(実験方法) 96穴プレートに15,000ヶ/wellとなるように、A2780細胞を0.1mlずつまき、翌日培地にて段階希釈した被験薬の溶液を0.1mlずつ添加した。3日間培養後、プレート上の細胞をTBS緩衝液(20mM Tris, 137mM NaCl, pH7.6)で2回洗浄した。ついで、0.6mg/mlの濃度のp-ニトロフェニルフォスフェイト(9.6% ジエタノールアミン、0.5mM  $\text{MgCl}_2$  (pH9.6))溶液を0.05mlずつ添加し、室温で30分インキュベートした。3規定NaOH溶液0.05mlで反応を停止した後、405nmの吸光度を測定し、ALP活性の上昇を惹起する薬物の最小濃度(ALPmin)を求めた。

(実験結果) 実験結果を、表-2 [表17] に示した。

【0198】

【表17】

表-2: A2780細胞に対する分化誘導作用

供試化合物	ALPmin ( $\mu\text{M}$ )
実施例4の化合物	1
実施例5の化合物	1

実施例 8 の化合物	1
実施例 9 の化合物	1
実施例 10 の化合物	3
実施例 11 の化合物	1
実施例 13 の化合物	1
実施例 15 の化合物	3
実施例 16 の化合物	3
実施例 18 の化合物	3
実施例 23 の化合物	1
実施例 24 の化合物	1
実施例 25 の化合物	3
実施例 26 の化合物	1
実施例 27 の化合物	10
実施例 28 の化合物	10
実施例 29 の化合物	10
実施例 30 の化合物	0.1
実施例 31 の化合物	0.1
実施例 32 の化合物	0.1
実施例 33 の化合物	1
実施例 34 の化合物	1
実施例 35 の化合物	1
実施例 36 の化合物	3
実施例 37 の化合物	3
実施例 38 の化合物	1
実施例 39 の化合物	1
実施例 40 の化合物	3
実施例 41 の化合物	3
実施例 42 の化合物	3
実施例 43 の化合物	3

実施例 44 の化合物	3
実施例 47 の化合物	3
実施例 48 の化合物	3
実施例 49 の化合物	3
実施例 50 の化合物	3
実施例 51 の化合物	3
実施例 52 の化合物	3
実施例 53 の化合物	30
実施例 54 の化合物	0.1
実施例 55 の化合物	0.3
実施例 56 の化合物	3
実施例 57 の化合物	0.1
実施例 58 の化合物	3
実施例 59 の化合物	3
実施例 60 の化合物	10
実施例 61 の化合物	0.1
実施例 62 の化合物	0.1
実施例 63 の化合物	3
実施例 64 の化合物	1
実施例 66 の化合物	3
実施例 68 の化合物	1
実施例 70 の化合物	1
実施例 71 の化合物	1
実施例 72 の化合物	3
実施例 73 の化合物	1
実施例 74 の化合物	3
実施例 75 の化合物	3
実施例 76 の化合物	0.1

【0199】

## 薬理試験例 2

### 抗腫瘍作用試験

（実験方法）ヌードマウス皮下で継代された腫瘍細胞（HT-29, KB-3-1）をヌードマウスに移植し、体積が $20-100\text{mm}^3$ 程度になり、生着が確認されたところで薬剤の投与を開始した。これを1日目とし以後1-5日、8-12日、15-19日および22-26日に薬剤を経口投与した。

腫瘍体積は、 $(\text{腫瘍体積}) = 1/2 \times (\text{長径}) \times (\text{短径})^2$  により求めた。

#### 【0200】

（実験結果）HT-29に対する実施例32の化合物（投与量 $66\mu\text{mol/kg}$ ）の実験結果を、[図1]に示した。

#### 【0201】

KB-3-1に対する実施例32の化合物（投与量 $66\mu\text{mol/kg}$ ）の実験結果を、[図2]に示した。

#### 【0202】

【発明の効果】本発明の新規ベンズアミド誘導体は分化誘導作用を有し、医薬品として有用である。特に、制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

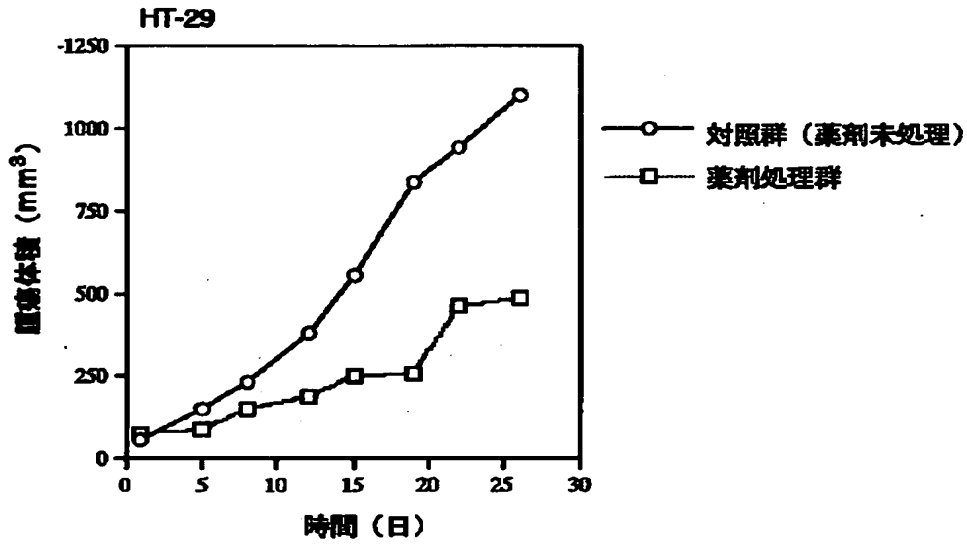
#### 【図面の簡単な説明】

【図1】：HT-29に対して実施例32の化合物投与時の腫瘍体積の変化を示す図である。

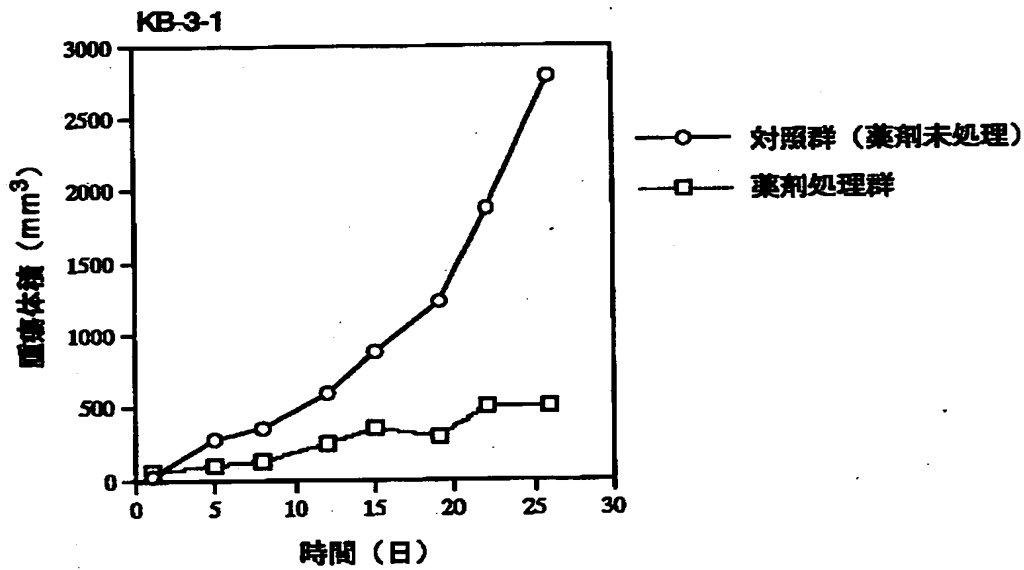
【図2】：KB-3-1に対して実施例32の化合物投与時の腫瘍体積の変化を示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】

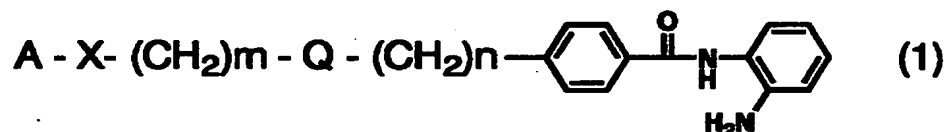


【書類名】要約書

【要約】

【課題】 分化誘導作用を有する新規ベンズアミド誘導体を提供すること。

【解決手段】 一般式（１）で示される新規ベンズアミド誘導体。



【効果】 一般式（１）で示される本発明の新規ベンズアミド誘導体は分化誘導作用を有するため、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病の治療・改善剤として有用である。特に、制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

【選択図】 なし

【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000003126

【住所又は居所】

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

【氏名又は名称】

三井東圧化学株式会社



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003126]

1. 変更年月日	1990年 8月20日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区霞が関三丁目2番5号
氏 名	三井東圧化学株式会社